

DARSTELLUNG UND UNTERSUCHUNG
VON
PERHYDROTRIPHENYLEN-EINSCHLUSSVERBINDUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde des
Fachbereiches Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dipl.-Ing. Joachim Oppermann
aus Hildesheim

Berlin 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550808_0067

**DARSTELLUNG UND UNTERSUCHUNG
VON
PERHYDROTRIPHENYLEN-EINSCHLUSSVERBINDUNGEN**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde des
Fachbereiches Chemie
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Dipl.-Ing. Joachim Oppermann
aus Hildesheim**

Berlin 1972



Eingereicht am: 2.6.72

Mündliche Prüfung am: 18.7.72

Referenten: Prof. Dr. K.-H. Frömming
Prof. Dr. G. Manecke

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömmling in der Zeit von Oktober 1969 bis Mai 1972 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömmling danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine stets bereitwillige und freundliche Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

	Seite
3. Aufnahme von Auftau-Schmelzdiagrammen	65
4. Gehaltsbestimmungen von Perhydrotriphenylen-Benzoesäure-Addukten	65
5. Darstellung von Ölsäure-, Linolsäure- und Linolensäure-Addukten	66
6. Durchführung der Hydrierungsversuche	68
7. Gehaltsbestimmungen der Perhydrotriphenylen-Fettsäure-Addukte durch wasserfreie Titrationen	71
8. Trennung von Substanzgemischen	72
9. Bestimmung der Brechungsindizes eines Perhydrotriphenylen-Benzoesäure-Einschlusses	74
10. Dissolution Test nach Levy	77
11. Anhang	79
XVII. Literaturverzeichnis	84

I. Einleitung

Im Jahre 1940 beobachtete F. Bengen ¹⁾, daß Harnstoff mit Octylalkohol zu kristallinen Addukten zusammentrat. Bei näherer Untersuchung zeigte sich, daß diese Fähigkeit nicht allein dem Octylalkohol sondern zahlreichen Paraffinen und Paraffinderivaten zukommt.

B. Angla ²⁾ fand heraus, daß auch Thioharnstoff in der Lage ist, sich mit entsprechenden Substanzen zu solchen Addukten zusammenzuschließen.

Im Verlauf weiterer Untersuchungen vergrößerte sich die Klasse der Verbindungen, die zu Einschlußbildung befähigt ist. Durch Röntgenstrukturanalysen gewann man schließlich auch Einblick in den Aufbau solcher Einschlußverbindungen. Sie werden je nach der Art des Kristallgitters, welches die Wirtskomponente und das Gastmolekül bilden, eingeteilt in: ³⁾

Kanaleinschlußverbindungen, wenn der Hohlraum nach zwei Seiten offen ist.

Käfigeinschlußverbindungen, wenn der Hohlraum nach allen Seiten hin verschlossen ist.

Schichteinschlußverbindungen, wenn es sich um eine zweidimensionale Ausdehnung des Hohlraums handelt.

1) F. Bengen, Z. angew. Chem. 63 207 (1951)

2) B. Angla, Comp. rend. hebdomadaires Séances Acad. Sci. 224 402 (1947)

3) W. Schlenk jr., Fortschr. chem. Forsch. 2 92 (1951)

Der entsprechende Hohlraum für die einzuschließende Substanz kann sich entweder in einem großen Wirtsmolekül befinden, oder er wird erst durch Zusammenbau mehrerer kleiner Molekeln zu einem hohlraumartigen Gitter geschaffen.

Seine Größe bewegt sich in molekularen Dimensionen. Wichtig ist, daß der Hohlraum nicht von vornherein vorzuliegen braucht, sondern oft erst beim Zusammentreffen von Wirts- und Gastkomponente ausgebildet wird. Ob es zu einer Einschlußbildung kommt, hängt in entscheidendem Maße von der Raumerfüllung des Gastmoleküls ab.

Bei den Einschlußverbindungen handelt es sich um eine rein räumliche Verbindungsbildung zwischen den Partnern 4). Die Bindungssysteme der einzelnen Komponenten werden nicht verändert, jedoch treten Wechselwirkungen zwischen den beiden Verbindungen auf, was bei den oft sehr kleinen Abständen der Wirkungssphären unvermeidlich ist. Aus den gemessenen Bildungsenergien hat man geschlossen, daß Van der Waal'sche Kräfte den Zusammenhalt der Einschlußverbindung bewirken.

Die Bezeichnungen für diese Verbindungsklassen werden bislang noch nicht einheitlich gehandhabt, so daß es durchaus möglich ist, daß man z.B. beim Harnstoff von Addukten, Clathraten, Einschlußverbindungen,

4) F. Cramer, Einschlußverbindungen, Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1954)

Molekelverbindungen und sogar von Komplexen spricht, obgleich in allen Fällen das gleiche gemeint ist. Die Suche nach weiteren zur Einschlußbildung befähigten Substanzen hat noch eine stattliche Anzahl geeigneter Verbindungen bekannt werden lassen, so daß sich dieses Gebiet in den letzten Jahren beträchtlich erweitert hat.

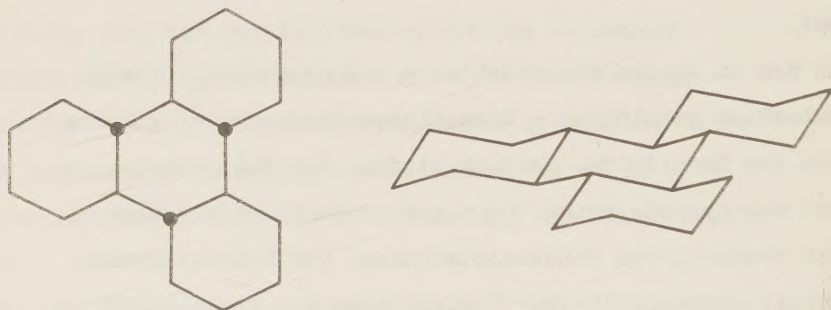
Zu den am besten untersuchten - mit organischen Wirtsmolekülen gebildeten - Einschlußverbindungen ⁵⁾ gehören die des Harnstoffs, Thioharnstoffs, der Desoxycholsäuren und der Cyclodextrine. Sie eignen sich beispielsweise zur Trennung von Substanzgemischen, zur Stabilisierung oxidationsempfindlicher Verbindungen und nicht zuletzt für pharmazeutische Zwecke.

5) G. Gawalek, Einschlußverbindungen, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin (1969)

II. Problemstellung

Zu den in letzter Zeit bekannt gewordenen Verbindungen, die Einschlußverbindungen bilden können, gehört auch das planare trans-anti-trans-anti-trans-Perhydrotriphenylen (Abb.1)

Abbildung: 1



Perhydrotriphenylen

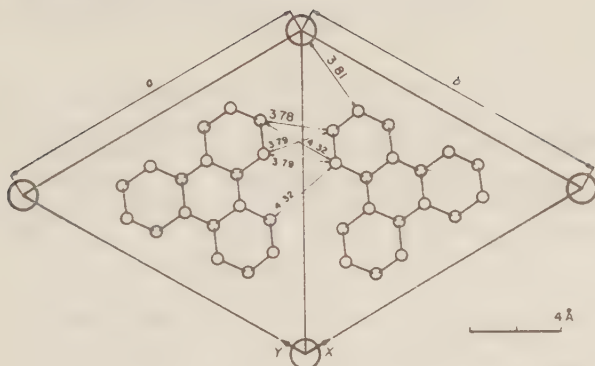
Von M. Farina ⁶⁾ aus Dodecahydrotriphenylen synthetisiert, wurde es sogleich auf die Möglichkeit als Wirtsmolekül zu dienen untersucht. Von einigen Addukten wurden Fourier-Analysen ⁷⁾ angefertigt, um einige Aussagen über den räumlichen Bau eines Perhydrotriphenylen-Adduktes machen zu können. (Abb. 2)

Für ein Perhydrotriphenylen- n-Heptan Addukt wurde z.B. eine Kantenlänge der Einheitszelle von $a=b= 14,40 \pm 0,05 \text{ \AA}$ und die Länge der c-Achse zu $4,78 \pm 0,02 \text{ \AA}$ ermittelt.⁷⁾ Die Perhydrotriphenylen-Addukte bilden mit der Gastkomponente Kanaleinschlußverbindungen. Dabei sind

6) M. Farina, Tetrahedron Letters 2097 (1963)

7) G. Allegra, M. Farina, A. Immirzi, A. Colombo, U. Rossi, R. Broggi, G. Natta, J. chem. Soc. (B) 1020 (1967)

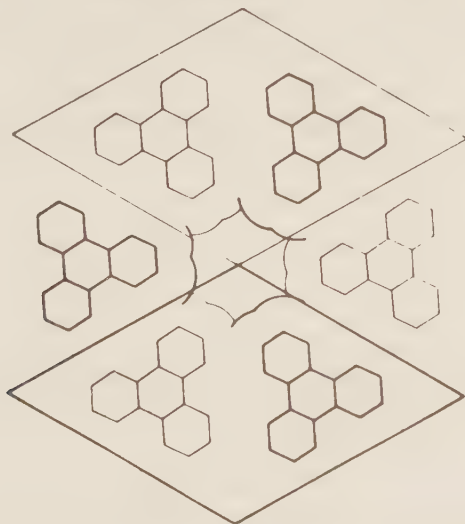
Abbildung: 2



Einheitszelle eines PHTP- n-Heptan-Adduktes

mehrere Perhydrotriphenylen Moleküle kreisförmig um das eingeschlossene Molekül angeordnet, wie es die untere Abbildung 3 in etwa wiedergibt.

Abbildung: 3



Kanalbildung durch mehrere Perhydrotriphenylen Moleküle

Wenn sich mehrere Schichten Perhydrotriphenylen Moleküle übereinander anordnen, entsteht ein langer, kanalartiger

Hohlraum, der vorzüglich geeignet ist, langkettige Verbindungen aufzunehmen.

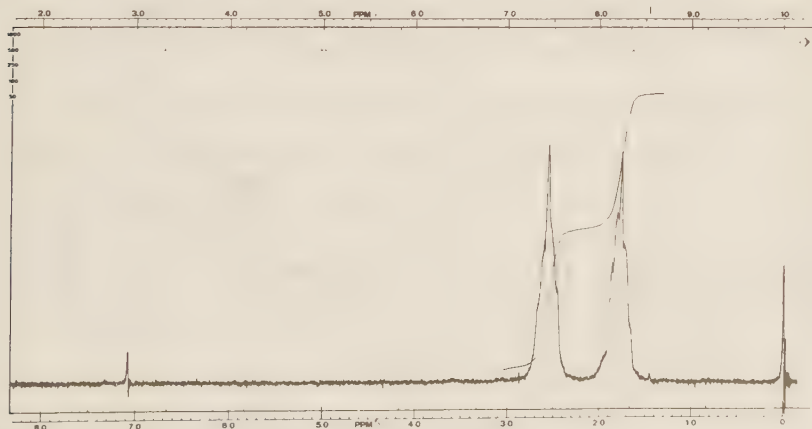
In der vorliegenden Arbeit soll ermittelt werden, welche Verbindungsklassen als Gastkomponenten geeignet sind, ferner, ob empfindliche Verbindungen im Einschluß vor der Autoxidation geschützt werden können und ob sich Perhydrotriphenylen zur Trennung von Substanzen eignet. Weiterhin wird die pharmazeutische Verwendbarkeit überprüft und die Frage der Wechselwirkungen zwischen Wirts- und Gastkomponente untersucht.

III. Synthese des Perhydrotriphenylens

Nachdem C. Mannich ⁸⁾ vergeblich versucht hatte, Dodecahydrotriphenylen, das er durch Kondensation von Cyclohexanon mit Hilfe eines Schwefelsäure/Methanolgemisches erhalten hatte, am Nickelkontakt zu hydrieren, gelang es einer Mailänder Arbeitsgruppe ⁶⁾ durch direkte Hydrierung des Dodecahydrotriphenylens mittels eines Pd/C Katalysators bei 300° C und 150-250 at planares trans-anti-trans-anti-trans-Perhydrotriphenylen neben einem bei etwa 20° C schmelzenden Isomeren herzustellen.

In meiner Arbeit synthetisierte ich als Ausgangsprodukt das Dodecahydrotriphenylen nach der von W. Reppe ⁹⁾ angegebenen Vorschrift. (Abb. 4)

Abbildung: 4



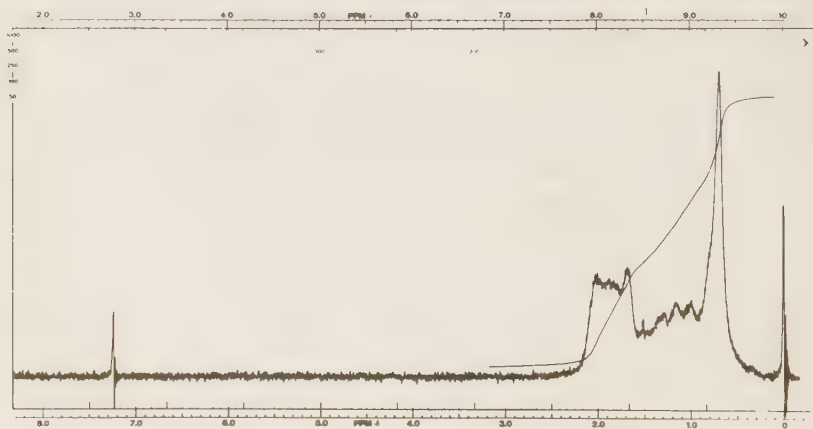
NMR-Spektrum des Dodecahydrotriphenylens

8) C. Mannich, Chem. Ber. 40 153 (1907)

9) W. Reppe, Liebigs Ann. Chem. 596 134 (1955)

Die Reinigung des Dodecahydrotriphenylens wurde nicht durch Umkristallisation allein vorgenommen, sondern durch eine Filtration über basischem Al_2O_3 mit Benzol. Dadurch wurde in relativ kurzer Zeit ein sehr sauberes Produkt erhalten. Die Hochdruckhydrierung des Dodecahydrotriphenylens bereitete in n-Heptan als Lösungsmittel keine sonderlichen Schwierigkeiten. Die Reinigung des Perhydrotriphenylens wurde mit Hilfe einer Kugelrohrsublimation schnell und praktisch verlustlos im Ölpumpenvakuum vorgenommen. Eine anschließende Umkristallisation aus Äthylmethylketon ergab das planare trans-anti-trans-anti-trans-Perhydrotriphenylen, in folgendem auch kurz als PHTP bezeichnet. (Abb.5)

Abbildung: 5



NMR-Spektrum des Perhydrotriphenylens

IV. Darstellung von Einschlußverbindungen

Um einen Überblick zu erhalten, welche Substanzklassen als Gastkomponenten mit PHTP einen Einschluß zu bilden vermögen, wurden etwa vierhundert verschiedene organische Verbindungen untersucht. Einige PHTP-Einschlußverbindungen waren bislang schon hergestellt worden. 10) 7)

Da aus finanziellen Erwägungen nicht unbegrenzt Substanzen gekauft werden konnten, und die gezielte Synthese bestimmter Verbindungen den Rahmen dieser Arbeit weit überschritten hätte, wurden die zur Untersuchung gelangten Verbindungen vorwiegend aus der hauseigenen Chemikaliensammlung verwandt. Aus diesen Gründen kann die folgende Aufstellung der Einschlußverbindungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Sie zeigt aber in großen Zügen die möglichen Verbindungsklassen auf, die sich für eine Einschlußbildung eignen. (Tabelle 1)

Soviel kann jedoch jetzt schon gesagt werden, daß Monocarbonsäuren und Dicarbonsäuren erst ab einer Kettenlänge von 6 C-Atomen an befähigt sind, eine Einschlußverbindung einzugehen. Es spielt dabei keine Rolle, ob die Säuren gesättigt oder ungesättigt sind; selbst methylverzweigte Monocarbonsäuren eignen sich, ebenso wie die endständig bromierten Fettsäuren. Ungeeignet sind hingegen die in 2-Stellung bromierten Carbonsäuren,

10) M. Farina, G. Allegra and G. Natta, J. Amer. Chem. Soc. 86 516 (1964)

wie z.B. die 2-Bromundecancarbonsäure -(1) und ähnliche mit größerer Kettenlänge. Es kann daraus geschlossen werden, daß ein Einschluß unmöglich ist, wenn eine große sperrige Gruppe im Molekül vorhanden ist und ferner, daß das gesamte Molekül eingeschlossen werden muß.

Bei den aliphatischen Alkoholen und Aldehyden beginnt die Einschlußfähigkeit erst bei einer Kettenlänge von sieben C-Atomen, dabei ist zu erwähnen, daß sekundäre Alkohole um ein C-Atom länger sein müssen. Die Diole lassen sich erst ab C₉ einschließen, und es scheint so, als ob Diole mit mittelständigen OH-Gruppen noch etwas länger sein müssen. Leider stand mir kein Material zur Verfügung, um dies zu überprüfen.

Aliphatische Ketone verhalten sich ähnlich wie die aliphatischen Aldehyde. Sie eignen sich ab einer C₈-Kette. Erstaunlich ist die Tatsache, daß die Winkelung der Kette z.B. beim 6-Tridecanon keinen negativen Einfluß ausübt.

Die aromatischen Ketone wie Benzophenon und Acetophenon bilden keinen Einschluß. Es ist aber auch hier zu erwarten, daß Einschlüsse mit langkettigen Ketonen gelingen, die endständig einen Phenylrest tragen, sofern die Ketogruppe durch einige Methylengruppen vom aromatischen Ring getrennt ist.

Aromatische Aldehyde lassen sich einschließen, wie im

Fälle des 4-Methoxybenzaldehyds, hingegen ist dies beim Benzaldehyd nicht möglich.

Einschlüsse mit aliphatischen Äthern sind aus der Literatur bekannt.⁷⁾ Jedoch konnte mit dem einfachsten aromatischen Äther - dem Anisol - kein Einschluß erzielt werden.

Aliphatische Kohlenwasserstoffe sind von C_7 an aufwärts geeignet; es spielt dabei auch keine Rolle, ob der Kohlenwasserstoff gesättigt ist. Nur bei den niederen Gliedern verhindern Methylverzweigungen wie beim cis-trans 3-Methylheptadien-(1.5) einen Einschluß. Mit zunehmender Kettenlänge wird dieses Hindernis aber überwunden, wie am Tertiärbutyltetraacetylen gezeigt werden konnte.

Von den untersuchten aromatischen Kohlenwasserstoffen konnte von mir mit 1-Methylnaphthalin und 1-Äthyl-naphthalin eine Additionsverbindung hergestellt werden, nicht aber mit 2-Methyl- und 2-Äthyl-naphthalin sowie Diphenyl und Dibenzyl, um einige Beispiele zu nennen.

Ebenso widersetzten sich alle untersuchten aromatischen Halogenide, auch die, in denen sich das Halogen in einer kurzen Seitenkette befand, ferner alle untersuchten Heterocyclen und Substanzen, die in irgendeiner Form Stickstoff enthielten. Mit aromatischen Carbonsäuren konnten einige Einschlüsse erzielt werden, jedoch gelang dies nicht mit den entsprechenden Methyl- und Äthylestern.

An dieser Stelle soll noch kurz darauf eingegangen werden, welche Möglichkeiten bestehen, um festzustellen, ob ein Einschluß vorliegt oder nicht.

Am einfachsten ist die Überprüfung des Schmelzpunktes. Man kann davon ausgehen, daß der Fixpunkt eines Einschlusses höher oder mindestens genau so hoch ist, wie der des PHTP.

In einigen Fällen kann es aber doch zu Unklarheiten kommen; nämlich dann, wenn der Schmelzpunkt mit dem des PHTP's identisch ist oder wenn der Festpunkt der Gastkomponente erheblich höher als 128°C liegt.

Man kann in einem solchen Fall oft mittels eines Dünnschichtchromatogramms eine Klärung herbeiführen. Durch die Chromatographie wird das Addukt in seine beiden Bestandteile zerlegt, die durch geeignete Sprühreagentien oder im ultravioletten Licht sichtbar gemacht werden können. Falls kein Einschluß vorgelegen hat, wird auch die vermeintliche Gastkomponente nicht nachzuweisen sein.

In vielen Fällen versagt auch dieses Verfahren, nämlich dann, wenn nicht gewährleistet ist, daß durch entsprechende Lösungsmittel die überschüssige "Gastkomponente" fortgewaschen werden kann, weil diese auch das PHTP auflösen würden. Ähnliche Schwierigkeiten ergeben sich auch bei den spektroskopischen Methoden, wie UV, NMR, IR oder bei der Gaschromatographie.

Von A. Kofler ¹¹⁾ wurde ein Verfahren entwickelt, das hier oft mit Erfolg angewendet werden kann. Es beruht darauf, daß eine Einschlußverbindung zwei Eutektika aufweisen muß. Durch vorsichtiges Erwärmen bringt man auf einem Objektträger beide Substanzen zum Schmelzen und läßt sie, sobald sie sich gerade berührt haben, wieder erkalten. An der schmalen Berührungszone kristallisiert das Addukt aus, rechts und links davon liegen die reinen Substanzen vor. Betrachtet man dieses Präparat unter einem Polarisations-Heiztischmikroskop, so beobachtet man nacheinander das Auftreten zweier Schmelzzonen, die bei Erreichen der entsprechenden eutektischen Temperaturen entstehen und im polarisierten Licht als schwarze Streifen erscheinen. Dazwischen befinden sich die Kristalle des Adduktes, die bei Temperaturerhöhung schließlich auch in den flüssigen Zustand übergehen. Nur wenn diese Erscheinungen auftreten, handelt es sich um eine Einschlußverbindung. Diese Methode versagt allerdings dann, wenn die untersuchten Kristalle zum starken Sublimieren neigen. Es gibt dann aber immer noch die Möglichkeit, ein Auftau-Schmelzdiagramm anzufertigen, aus dem gleichzeitig der Gehalt der Gastkomponente ermittelt werden kann. ¹²⁾

11) A. Kofler, Phys. Chem. (A) 187 363 (1941)

12) H. Rheinboldt, K. Hennig und M. Kircheisen
J. pr. Chem. 111 242 (1925)

Tabelle: 1

Perhydrotriphenylen-Einschlußverbindungen

Gesättigte Monocarbonsäuren

Gastkomponente	C-Atome	Kp °C	Fp °C	Fp °C Einschluß
Hexansäure (Capronsäure)	6	205	-1,5	136
Heptansäure (Oenanthsäure)	7	223	-7,5	139
Octansäure (Caprylsäure)	8	237	16,3	144
Nonansäure (Pelargonsäure)	9	253/4	12,5	144
Decansäure (Caprinsäure)	10	268	31,3	148
Undecansäure	11	168/11	28,5	149
Dodecansäure (Laurinsäure)	12		44	151
Tridecansäure	13		40,5	152
Tetradecansäure	14	250/100	54	152,5
Pentadecansäure	15	257/100	52	154-55
Hexadecansäure (Palmitinsäure)	16	271/100	62,5	156
Heptadecansäure (Margarinsäure)	17		60	157
Octadecansäure (Stearinsäure)	18		69,3	158
Nonadecansäure	19		67	158
Eicosansäure (Arachinsäure)	20		75	160-61
Heneicosansäure	21		74	160
Docosansäure	22		80	160-61

Gastkomponente	C-Atome	Kp °C	Fp °C	Fp °C Einschluß
Tricosansäure	23		79	160
Tetracosansäure (Lignocerinsäure)	24		84	162-63
Pentacosansäure	25		83	162
Hexacosansäure (Cerotinsäure)	26		87	162-63
<u>Ungesättigte Monocarbonsäuren</u>				
Sorbinsäure	6		133-35	141
9c-Octadecensäure (Ölsäure)	18	180/0,8	16	153-54
9t-Octadecensäure (Elaidinsäure)	18		51-2	153-54
9c.12c-Octadecadiensäure (Linolsäure)	18	228/14	-11	145-46
9c.12c.15c-Octadecatriens. (Linolensäure)	18	231/17		147,5
<u>Gesättigte Dicarbonsäuren</u>				
Hexandisäure (Adipinsäure)	6		151	160-61
Heptandisäure (Pimelinsäure)	7		105	139-41
Octandisäure (Korksäure)	8		142	164-66
Nonandisäure	9		106	159-61
Decandisäure	10		134	167-69
Undecandisäure	11		111	160-62
Dodecandisäure	12		126	167-69
Tridecandisäure (Brassylsäure)	13		112-3	163
Tetradecandisäure	14		123-4	171
Pentadecandisäure	15		114-5	163-64
Hexadecandisäure	16		125	169-70

Gastkomponente	C-Atome	Kp °C	Fp °C	Fp °C Einschluß
<u>Alkohole und Diole</u>				
Octadecin -(9)-diol- (8.11.)	18			142
Heptanol	7	174,0		129-130
Octanol	8	194,5		133
2-Octanol	8	179-80		130
Dodecanol -(1) (Laurylalkohol)	12	255	23	142
1.9 - Nonandiol	9	177/15		143-44
1.11- Undecandiol	11		63	145
1.12- Dodecandiol	12		82	147
Phytol	16	202/10		144-45

Aldehyde aliph. und aromatisch

Heptanal (Öenanthaldehyd)	7	153		129
Nonanal (Pelargonaldehyd)	9	185		137
2-Methylundecanal	11	120/16		132-33
4-Methoxybenzaldehyd		247-8	2,5	134-6

Aliphatische Ketone

2-Tridecanon	13	263	28	138-39
4-Tridecanon	13	261		139-40
5-Tridecanon	13	263		138
6-Tridecanon	13	128/11	18,5	138
7-Tridecanon	13	265	30	137-38,5
1-Octin-(5)-on	8	73/15		130
1-Decin-(3)-on	10	82,12		133

Gastkomponente	Kp °C	Fp °C	Fp °C Einschluß
<u>Halogenverbindungen</u>			
11-Bromundecansäure		57	154
Octylbromid	202-3		130-31
Heptylbromid	184		129
<u>Aromatische Carbonsäuren</u>			
Benzoessäure		122,5	136
4-Methylbenzoessäure		180	154-55
Zimtsäure		136	144-45
Hydrozimtsäure		48-9	130
4-Methoxyzimtsäure		188	160
<u>Kohlenwasserstoffe arom. u. aliph.</u>			
1-Phenyl -2-Methylpropan	173		140
1-Methylnaphthalin	244-5		138
1-Äthyl-naphthalin	252		139
1.6-Diphenylhexatrien- (1.3.5.)		194	145-46
trans-Stilben		124	129
2.2 -11.11-Tetramethyl- dodecatetrain-(3.5.7.9.)		99-100	134
Paraffinum durum		50-55	155
<u>Vermischtes</u>			
Undecin -(1)-Ol -(11) tetrahydropyranyl-(2)-äther	105/12		136,5
4-Methylthiozimtsäure- methylester	149/0,1		133
6-Tridecinsäuremethylester	116/2		135

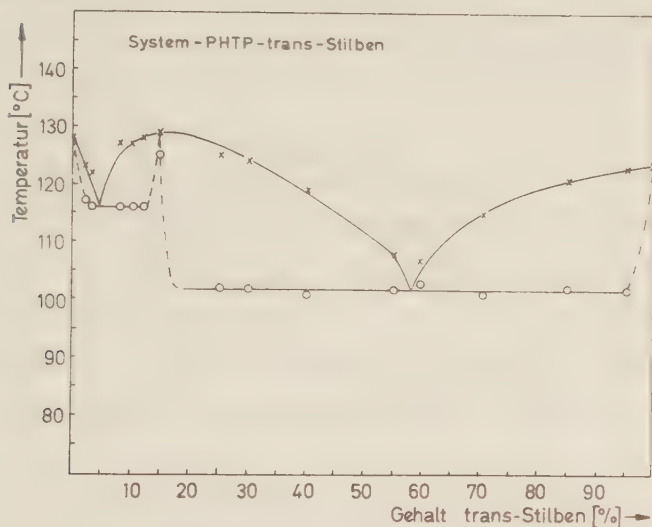
V. Schmelzdiagramme unterschiedlicher Einschlußverbindungen

Vorstehend wurde erwähnt, daß das Auftau-Schmelzdiagramm eine geeignete Methode sei, um das Vorliegen eines Adduktes zu prüfen. Sie hat zudem den Vorteil, daß für ein Diagramm oft nicht mehr als 200 bis 500 mg Substanzgemisch benötigt wird. Eine gewisse Schwierigkeit besteht allerdings darin, daß der Auftaupunkt nicht sehr leicht zu erkennen ist. Bei einiger Übung kann aber dieser Nachteil ausgeglichen werden. Normalerweise genügen für ein Auftau-Schmelzdiagramm etwa zehn verschiedene Einwaagen für eine ausreichende Charakterisierung eines binären Systems.

Beim Gemisch, bestehend aus PHTP und trans-Stilben, wurden die in der Tabelle 2 festgehaltenen Meßpunkte ermittelt. Als Beispiel für ein typisches Zustandsdiagramm sei das System PHTP-trans-Stilben angeführt. (Abb.6) Hier treten fünf Punkte auf, in denen die Schmelz- und Auftaupunkte zusammenfallen. Es sind dies die beiden Schmelzpunkte der reinen Substanzen, ferner die beiden eutektischen Punkte und zum dritten der Schmelzpunkt des PHTP-trans-Stilben-Adduktes. An Hand des Diagramms wird man in die Lage versetzt, sehr genau die Zusammensetzung des Einschlusses zu ermitteln. An der Stelle des Diagramms, an der die Taupunktkurve und die Schmelzkurve zusammentreffen, liegt der Schmelzpunkt des Addukts. Durch Projektion auf die Abzisse kann direkt der Gehalt der Gastkomponente abgelesen

werden. Er enthält 14,9 Gewichtsprocente trans-Stilben; das entspricht einem Molverhältnis von 1 Mol trans-Stilben auf 4,2 Mol PHTP.

Abbildung: 6

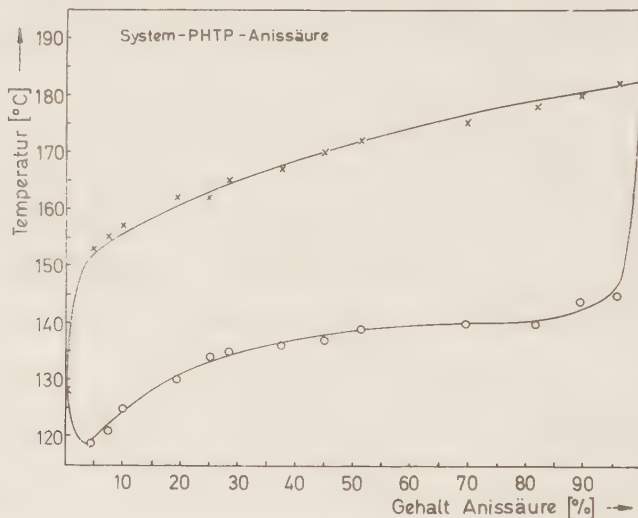


Auftau-Schmelzdiagramm eines PHTP-trans-Stilben Gemisches

Wenn eine Mischung aus PHTP und Anissäure (Anissäureanteil 10-30 Gewichtsprocente) in der Hitze in Äthylmethylketon gelöst wird, so erhält man lange, dicke Nadeln, die einen Schmelzpunkt um 160°C aufweisen. Selbst nachdem die Kristalle ausreichend mit Methanol gewaschen wurden, um überschüssige Anissäure zu entfernen, veränderte sich der Schmelzpunkt nicht. Gehaltsbestimmungen ergaben auch nach Umkristallisation aus Äthylmethylketon einen Gehalt von etwa dreizehn Gewichtsprozenten Anissäure. Nach diesen

Ergebnissen kann man leicht annehmen, daß es sich um eine Einschlußverbindung handelt. Dies stellt sich aber spätestens nach Aufnahme eines Auftau-Schmelzdiagramms als Trugschluß heraus. (Abb. 7)

Abbildung: 7



Auftau-Schmelzdiagramm eines PHTP-Anissäure Gemisches

Bei dem binären Gemisch PHTP-Anissäure wird durch das Zustandsdiagramm (Abb.7) der Beweis erbracht, daß es nicht zur Bildung einer Einschlußverbindung gekommen ist. In Tabelle 3 sind die Meßwerte für das System-PHTP-Anissäure aufgeführt.

Das Diagramm Nr. 7 weist außer bei den beiden Schmelzpunkten der reinen Stoffe kein Zusammenfallen der Auftau- und der Schmelzkurve auf. Demnach ist kein Eutektikum und auch keine Molekelverbindung bei diesem System vorhanden. Aus den

Auftau- und Schmelzkurven muß man schließen, daß Perhydrotriphenylen und Anissäure miteinander eine feste Lösung bilden, d.h. es kristallisieren nicht die reinen Stoffe oder ihre Verbindungen, sondern Mischkristalle, bestehend aus Perhydrotriphenylen und Anissäure aus. Es handelt sich hierbei um ein System ohne Mischungslücke. Die einzelnen Bestandteile bilden eine kontinuierliche Mischungsreihe.

An Hand des Diagramms kann man auch ersehen, daß zwischen 10 und 30 Gewichtsprozent Anissäure die Liquiduskurve im Bereich von 160°C liegt, was zu dem anfangs erwähnten Trugschluß führen kann. Durch die Ausscheidung der Mischkristalle ist auch erklärlich, warum die Anissäure vom Perhydrotriphenylen durch Waschen mit Methanol so schwer zu trennen ist.

Neben diesen beiden näher beschriebenen Systemen wurden noch von einigen anderen Substanzgemischen Auftau-Schmelzdiagramme aufgenommen.

Das Zustandsdiagramm des Gemisches aus Perhydrotriphenylen und Benzoesäure wies zwei eutektische Punkte auf. Sie lagen bei einem Gehalt von 3 % und 73 % Benzoesäure; mit den Festpunkten 119°C und 106°C . Die Einschlusssubstanz war aus 11,8 % Benzoesäure und 88,2 % Perhydrotriphenylen zusammengesetzt und zeigte einen Schmelzpunkt von 136°C . Beim System Perhydrotriphenylen - Stearinsäure konnten die beiden eutektischen Punkte nicht eindeutig ermittelt werden.

Sie befanden sich wahrscheinlich bei Stearinsäuregehalten von weniger als 0,5 % und über 99,5 %. Die Schmelzpunkte konnten aus den waagerecht verlaufenden Taupunktkurven ermittelt werden und liegen bei 119° C und 63° C. Das Addukt schmolz bei 158° C und bestand aus 9,5 % Stearinsäure und 90,5 % PHTP.

Das Zustandsdiagramm des Perhydrotriphenylen-11-Bromundecansäure Gemisches zeigte die fünf charakteristischen Punkte, die beiden Schmelzpunkte der reinen Substanzen, die beiden eutektischen Punkte bei 2,5 % und 99 % 11-Bromundecansäure mit den Schmelzpunkten bei 119° C und 45° C, sowie dem Festpunkt des Adduktes bei 154° C und einem Säuregehalt von 9 %.

Perhydrotriphenylen und p-Toluylsäure bildeten ebenfalls eine Einschlußverbindung, die aus 13 % Säure bestand und bei 154 - 155° C schmolz. Die beiden eutektischen Punkte lagen bei 0,5 % und 34 % p-Toluylsäure und wiesen Schmelzpunkte von 124° C und 130° C auf.

Durch das Auftau-Schmelzdiagramm konnte bei dem System Perhydrotriphenylen-p-Hydroxybenzoesäure bewiesen werden, daß es sich hier genau wie bei der vorher beschriebenen Mischung aus PHTP-Anissäure um eine feste Lösung mit kontinuierlicher Mischungsreihe handelte. Die Solidus- und Liquiduskurven wiesen über weite Bereiche einen nahezu parallelen Verlauf auf.

Tabelle 2

Auftau- und Schmelzpunktkurven

	% Gehalt trans-Stilben	Mittelwert der Auftaupunkte	Mittelwert der Schmelzpunkte
1.)	0,0	128°	128°
2.)	2,0	117°	123°
3.)	3,2	116°	122°
4.)	8,0	116°	127°
5.)	10,2	116°	127°
6.)	12,0	116°	128°
7.)	14,8	125°	129°
8.)	25,0	102°	125°
9.)	30,0	102°	124°
10.)	40,0	101°	119°
11.)	54,9	102°	108°
12.)	58,5	103°	107°
13.)	70,4	101°	115°
14.)	85,0	102°	121°
15.)	95,2	102°	123°
16.)	100,0	124°	124°

Tabelle 3

Auftau- und Schmelzpunktkurven

	% Gehalt Anissäure	Mittelwert der Auftaupunkte	Mittelwert der Schmelzpunkte
1.)	0,0	128°	128°
2.)	4,5	119°	153°
3.)	7,4	121°	155°
4.)	10,1	125°	157°
5.)	19,3	130°	162°
6.)	25,0	134°	163°
7.)	28,4	135°	165°
8.)	37,7	136°	167°
9.)	45,0	137°	170°
10.)	51,3	139°	172°
11.)	69,8	140°	175°
12.)	81,8	140°	178°
13.)	89,5	144°	180°
14.)	96,0	145°	182°
15.)	100,0	183°	183°

VI. Untersuchungen über die Stabilität eines Perhydrotriphenylen-Benzoesäure-Adduktes

Im Verlauf der Untersuchungen der Perhydrotriphenylen-Einschlußverbindungen trat immer wieder das Problem auf, das Addukt von überschüssiger Gastkomponente zu befreien, ohne dabei selbst die Einschlußverbindung zu zerstören. Während des Kristallisationsvorganges im Äthylmethylketon bleibt die Gastsubstanz zum größten Teil im Lösungsmittel. Ein mehr oder weniger großer Anteil wird aber doch vom Perhydrotriphenylen oberflächlich adsorbiert, so daß bei einer Gehaltsbestimmung Fehler auftreten können. Als gute Waschflüssigkeiten für die Kristalle kommen Methanol, Azeton sowie Äthanol in Betracht, weil in ihnen sehr viele organische Substanzen gut löslich sind, aber das PHTP selbst nicht angegriffen wird. Es wurde untersucht, ob beim Waschvorgang mit Methanol die Gastkomponente aus dem Addukt herausgelöst werden kann.

Aus diesem Grund stellte ich sechs Perhydrotriphenylen-Benzoesäure-Einschlüsse her. Durch Variation der Benzoesäuremengen sollte gleichzeitig ermittelt werden, ob durch einen größeren Überschuß an Gastkomponente der Gehalt im Addukt beeinflußt wird. Durch die Bestimmung des Gastkomponentenanteils erwartete ich Aufschluß darüber, ob sich die Schmelzpunkte der Addukte bei unterschiedlichen Benzoesäuregehalten verändern würden. Die Benzoesäure wurde deshalb als Gastkomponente gewählt, weil sie zum

einen gut in Methanol löslich ist und zum anderen, weil ihr Gehalt im Addukt mittels einer Eichgeraden sehr genau ultraviolett-spektroskopisch gemessen werden kann. (Tabelle 4)

Tabelle 4

Ansatz Nr.	Addukt Fp	Gehalt an Benzoessäure	a Gehalt an Benzoessäure	b Gehalt an Benzoessäure	c Gehalt an Benzoessäure
I	136°	12,6 %	12,4 %	12,4 %	12,1 %
II	136°	12,3 %	12,4 %	12,2 %	12,0 %
III	136°	12,2 %	12,2 %	12,1 %	11,9 %
IV*	136°	12,0 %	12,0 %	12,0 %	11,7 %
V	136°	11,6 %	11,5 %	11,4 %	11,2 %
VI	136°	13,0 %	12,8 %	12,7 %	12,6 %

*) Beim Addukt IV wurde doppelt so viel Benzoessäure wie PHTP verwandt.

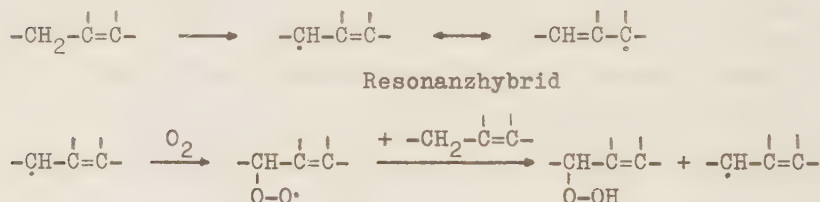
- a) Die Addukte wurden mit je 200 ml Methanol auf dem Hirschbergtrichter gespült.
- b) Die Addukte wurden 30 Min. in Methanol belassen.
- c) Die Addukte wurden 60 Min. in Methanol belassen.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß durch einfaches Behandeln mit einem Lösungsmittel - sofern es Perhydrotriphenylen nicht löst - die Gastkomponente nicht in Freiheit gesetzt werden kann. Der Gehalt an Gastkomponenten schwankt, abgleich bis auf Addukt IV ähnliche Voraussetzungen gegeben waren. Die Schmelzpunkte geben keinen Anhaltspunkt auf den Benzoessäuregehalt.

VII. Untersuchungen über die Stabilität ungesättigter

Fettsäuren im Einschluß

Ungesättigte Fettsäuren werden, sofern ihre Doppelbindungen nicht aktiviert sind, nach dem α -Methylenmechanismus vom Luftsauerstoff angegriffen ¹³⁾, ¹⁴⁾. Es wird also an einer der zu den Doppelbindungen α -ständigen Methylengruppe mit Luftsauerstoff ein Hydroperoxid gebildet, welches dann unter radikalischer Eliminierung eines Wasserstoffs eine weitere Methylengruppe angreifen kann. W. Kern gibt folgenden Mechanismus dafür an:



Diese Untersuchungen berücksichtigen aber nur die Autoxidation über einen kurzen Zeitraum. Es interessierte die Frage, ob ungesättigte Fettsäuren, wie Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure im Perhydrotriphenyleinschluß vor Luftsauerstoff über sehr lange Zeiträume geschützt werden können. Da aus technischen und praktischen Erwägungen eine manometrische Verfolgung der Autoxidation nach der Warburg-Methode nicht über mehrere Monate durchgeführt werden

13) W. Kern und H. Willersinn, Angw. Chem. 67 573 (1955)

14) A. Rieche, Angw. Chem. 50 520 (1937)

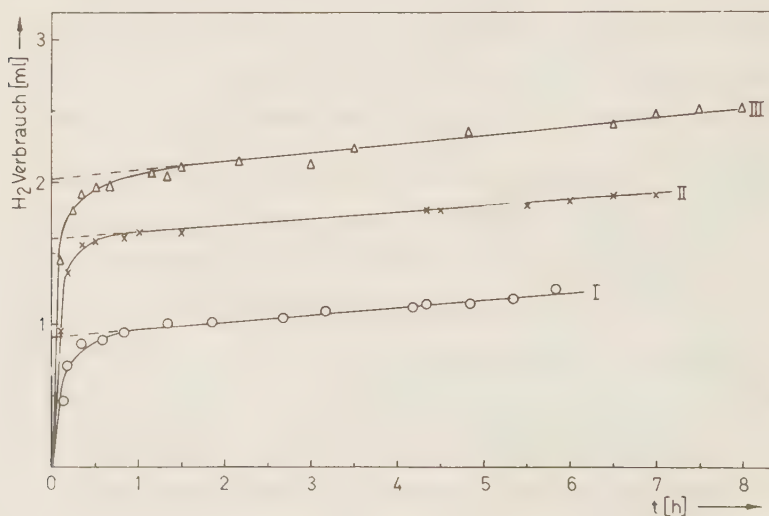
konnte, mußte nach anderen Möglichkeiten gesucht werden. Ein gangbarer Weg schien mir darin zu bestehen, durch Mikrohydrierungen die Unversehrtheit der Doppelbindungen zu überprüfen. Nach dem α -Methylenmechanismus wird zu Beginn die isolierte Doppelbindung nicht angegriffen. Man muß aber damit rechnen, daß bei langer Luftsauerstoffeinwirkung und der damit verbundenen Radikalbildung die ungesättigten Zentren der Säuren verändert werden. Welche Reaktionen stattfinden, sollte in diesem Zusammenhang nicht untersucht werden. Durch Vorversuche mit frisch destillierter Ölsäure und solcher, die längere Zeit der Luft und dem Licht ausgesetzt worden war, wurde festgestellt, daß die erstere einen höheren Wasserstoffverbrauch aufwies. Bei im Addukt eingeschlossenen, ungesättigten Verbindungen erwartete ich einen unveränderten Wasserstoffverbrauch, weil eine Vernetzung der Säuren infolge ihrer Einzellage im Kanal auszuschließen war. Dies sollte durch Langzeituntersuchungen bewiesen werden.

Es wurden PHTP-Addukte der entsprechenden Säuren hergestellt und sofort in einer Mikrohydrierapparatur hydriert. Eine anfängliche Schwierigkeit bestand darin, ein geeignetes Lösungsmittel für die Hydrierungen zu finden. Nach zahlreichen Versuchen konnten aber mit Äthylmethylketon sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die Addukte wurden in einem kleinen Röhrchen aufbewahrt, welches mit einem

Normschliff versehen auf einem Zweihalskolben befestigt war, während der Katalysator (Palladium-Kohle mit einem Anteil von 10 % Palladium) und das Lösungsmittel mit Wasserstoff abgesättigt wurden. Dafür benötigt man eine Zeit von mindestens vier bis sechs Stunden. Die Einschlußverbindung wurde sodann in das eigentliche Hydriergefäß durch entsprechende Bewegung des Kolbens gespült und bei genau eingehaltenen konstanten Temperaturen die jeweilige Wasserstoffaufnahme abgelesen.

Wie aus folgenden Hydrierkurven zu ersehen ist (Abb.8), war die Wasserstoffaufnahme nach etwa 1 1/2 Stunden beendet.

Abbildung: 8



Hydrierkurven eines PHTP-Linolsäure-Adduktes

I 48,1 mg Addukt

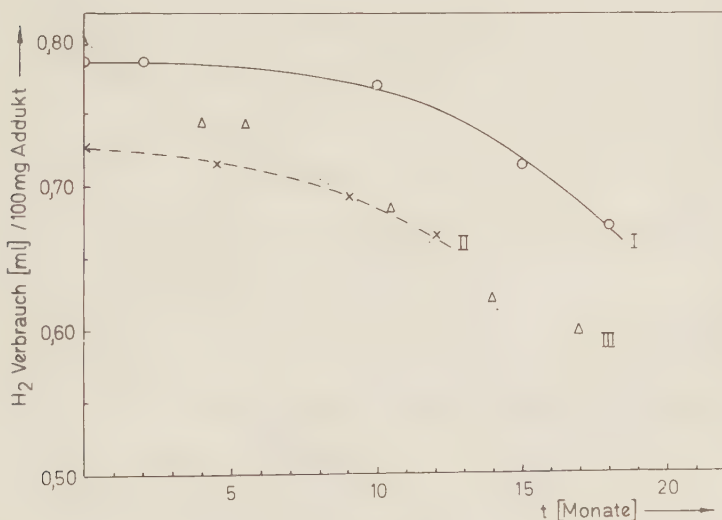
II 83,9 mg Addukt

III 104,6 mg Addukt

Es wurde aber trotzdem weiterhin mehrere Stunden lang der Wasserstoffverbrauch notiert, um zu verfolgen, ob die Apparatur eventuell undicht geworden war und um dieses dann graphisch eliminieren zu können. Zur Erhaltung reproduzierbarer Ergebnisse wurden alle abgelesenen Werte auf 0°C und 760 mm Hg-Säule umgerechnet.

In Abbildung 9 sind die Ergebnisse der Hydrierungen zweier PHTP-Ölsäure-Einschlüsse und reiner Ölsäure wiedergegeben. Die Werte sind in den Tabellen 5, 6 und 7 aufgeführt.

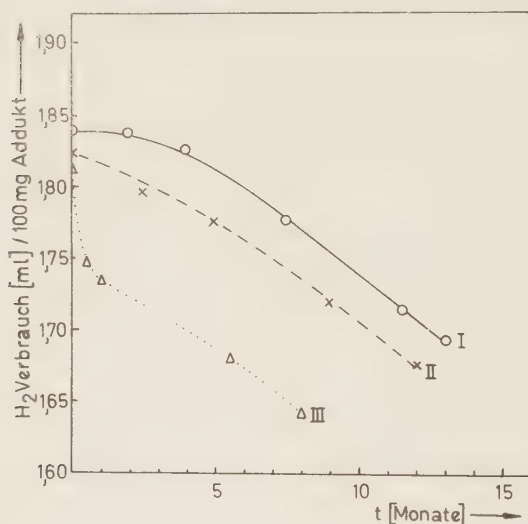
Abbildung: 9



Wasserstoffaufnahmen zweier PHTP-Ölsäure-Addukte (Nr. I und II) und reiner Ölsäure (Nr. III) in Abhängigkeit von der Lagerung.

Bei der reinen Ölsäure war der Wasserstoffverbrauch von 0,8015 ml H_2 auf 0,598 ml H_2 nach siebzehnmonatiger Lagerung abgesunken, das entspricht einer Abnahme von 25 %. Im Addukt hingegen erfolgte eine verstärkte Abnahme des Wasserstoffverbrauchs erst ab einer zehnmonatigen Lagerung. Bis zu diesem Zeitpunkt scheint die Ölsäure im Einschluß doch einigermaßen geschützt zu sein. Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei den Linolsäure- und Linolensäure-Addukten festgestellt werden. (Abb. 10 u. 11)

Abbildung:10

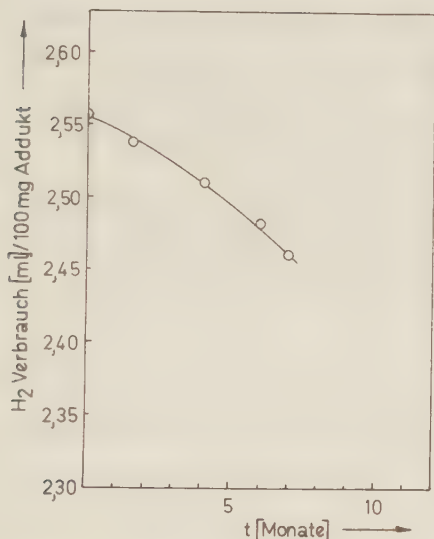


Wasserstoffaufnahmen bei PHTP-Linolsäure-Addukten

- I PHTP-Linolsäure-Einschluß, Addukt wurde bei $+5^{\circ} C$ aufbewahrt
- II PHTP-Linolsäure-Einschluß, Addukt wurde bei $25^{\circ} \pm 5^{\circ} C$ aufbewahrt
- III PHTP-Linolsäure-Einschluß, Addukt wurde zeitweise belichtet, Addukt wurde bei $+5^{\circ} C$ aufbewahrt.

Es besteht nur der Unterschied, daß die Abnahme des Wasserstoffverbrauchs sofort einsetzt und die Kurven somit steiler verlaufen.

Abbildung: 11



Wasserstoffaufnahme eines PHTP-Linolensäure-Adduktes, Addukt wurde bei $25^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{ C}$ aufbewahrt.

Alle Addukte wurden in kleinen, verschlossenen Glasgefäßen im Labor bei einer mittleren Temperatur von $25^{\circ} \text{ C} \pm 5^{\circ} \text{ C}$ aufbewahrt. Da ständig Substanz entnommen wurde, konnte der Luftsauerstoff ungehindert an die Kristalle gelangen.

Da die Proben außerdem bis auf das eine PHTP-Linolsäure-Addukt, welches im Kühlschrank aufgehoben wurde, dem Licht ausgesetzt waren, sollte dieser Einfluß gesondert untersucht werden. (Tabellen 8, 9, 10 und 11)

Die Kristalle wurden jeweils, bevor der Wasserstoffverbrauch

ermittelt wurde, sechs Stunden lang in einer offenen Schale mit ultraviolettem Licht eines Quecksilberhochdruckbrenners Q 81 der Quarzlampengesellschaft, Hanau, bestrahlt und dabei halbstündlich gut durchmischt. In der übrigen Zeit beließ ich die Probe in einem verschlossenen Gefäß im Kühlschrank. Bemerkenswert ist, daß bei der ersten Belichtung eine erhebliche Minderung des Wasserstoffverbrauchs entstand, während nach den übrigen Bestrahlungen ein solcher Sprung nicht mehr beobachtet werden konnte. (Abb. 10)

Wahrscheinlich rührt dieses Phänomen daher, daß ein Teil der Linolsäure bei der Adduktbildung von den sich bildenden Kristallen adsorbiert und so bei der Belichtung verstärkt angegriffen wurde.

Eine einleuchtende Erklärung, warum die Doppelbindung bei der Autoxidation ungesättigter Fettsäuren im Addukt angegriffen wird, vermag ich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht zu geben. Nach den Befunden von W. Kern müßte die Doppelbindung bei dem α -Methylenmechanismus anfangs intakt bleiben. Falls sich aus der Methylengruppe durch die Oxidationswirkung des Sauerstoffs eine Ketogruppe bilden sollte ¹⁵⁾ und dadurch ein α - β -ungesättigtes Keton entsteht, so könnte sich durch Resonanzstabilisierung die Doppelbindung einer Hydrierung unter den von mir angewandten Bedingungen entziehen. Das sind aber Spekulationen, die bislang noch in keiner Weise durch geeignete Untersuchungen gestützt werden können.

15) R. Schöllner und R. Herzsuh, Fette, Seifen, Anstrichmittel 68 469 (1966)

Tabelle 5 Wasserstoffaufnahmen eines PHTP-Ölsäure-Adduktes (Nr. I) in Abhängigkeit von der Lagerung

Fp: 153° - 154° C Addukt wurde bei einer mittleren Temperatur von 25° C $\pm$ 5° C im verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt.

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /100 mg Einschluß)				Mittelwert
0	0,783	0,787	0,788	0,786	0,786
2	0,782	0,789	0,787		0,786
10	0,768	0,764	0,776		0,769
15	0,715	0,713	0,711		0,713
18	0,670	0,677	0,666		0,671

Tabelle 6 Wasserstoffaufnahmen eines PHTP-Ölsäure-Einschlusses (Nr. II) in Abhängigkeit von der Lagerung

Fp: 154° Aufbewahrung wie Addukt Nr. I

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /100 mg Einschluß)				Mittelwert
0	0,723	0,726	0,732		0,727
4,5	0,712	0,714	0,719		0,715
9	0,697	0,686	0,690		0,691
12	0,660	0,668	0,664		0,664

Tabelle 7 Wasserstoffaufnahmen von frisch destillierter Ölsäure (Nr. III) Lagerungsabhängigkeit

Kp 0,8 180° C Fp: 16° C Aufbewahrung wie Addukt Nr. I

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /10 mg Säure)				Mittelwert
0	0,802	0,801	0,802		0,802
4	0,736	0,745	0,747	0,742	0,743
5,5	0,743	0,745	0,738		0,742
10,5	0,680	0,678	0,694		0,684
14	0,621	0,628	0,617		0,622
17	0,597	0,590	0,604	0,601	0,598

Tabelle 8 Wasserstoffaufnahmen eines PHTP-Linolsäure-Adduktes (Nr. I) in Abhängigkeit von der Lagerung

Fp: 145 - 146° C Addukt wurde im Kühlschrank bei + 5° C aufbewahrt.

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /100 mg Einschluß)				Mittelwert
0	1,836	1,840	1,845	1,831	1,838
2	1,835	1,836	1,840		1,837
4	1,825	1,824	1,826		1,825
7,5	1,771	1,780	1,781	1,772	1,776
11,5	1,712	1,712			1,712
13	1,688	1,691	1,697		1,692

Tabelle 9 Wasserstoffaufnahmen eines PHTP-Linolsäure-Adduktes(Nr. II) in Abhängigkeit von der Lagerung

Fp: 145 - 146° C Addukt wurde bei einer mittleren Temperatur von 25° C $\pm$ 5° C im verschlossenen Gefäß aufbewahrt.

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /100 mg Einschluß)				Mittelwert
0	1,827	1,821	1,824		1,824
2,5	1,791	1,802	1,795		1,796
5	1,773	1,778	1,777		1,776
9	1,724	1,723	1,718	1,711	1,719
12	1,672	1,680	1,682		1,678

Tabelle 10 Wasserstoffaufnahmen eines PHTP-Linolsäure-Adduktes (Nr.III) in Abhängigkeit von der Belichtung

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /100 mg Einschluß)				Mittelwert
0	1,809	1,813	1,814		1,812
0,5	1,749	1,747	1,748		1,748
1	1,735	1,739	1,731		1,735
5,5	1,683	1,685	1,672		1,680
8,5	1,649	1,638	1,639		1,642

Tabelle 11 Wasserstoffaufnahmen eines PHTP-Linolensäure-
Adduktes in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer

Ep: 147 - 148° C Addukt wurde bei einer mittleren Temperatur
von 25° C $\pm$ 5° C im verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt.

Zeit (Monate)	Wasserstoffverbrauch (ml H ₂ /100 mg Einschluß)			Mittelwert
0	2,550	2,562	2,559	2,557
1	2,535	2,536	2,543	2,538
3	2,508	2,513	2,509	2,510
6	2,485	2,484	2,477	2,482
7	2,459	2,464	2,460	2,461

VIII. Bestimmung der Koordinationsverhältnisse gesättigter
Mono- und Dicarbonsäuren im Perhydrotriphenylen-Addukt

1949 untersuchte W. Schlenk jr.¹⁶⁾ die Molverhältnisse zwischen Harnstoff und Kohlenwasserstoffen. Er stellte fest, daß nicht nur ganzzahlige, sondern auch gebrochene Koordinationsverhältnisse auftreten. Im Diagramm Molverhältnis gegen Kettenlänge erhielt er für Kohlenwasserstoffe eine Gerade.

Da PHTP wie Harnstoff Kanaleinschlußverbindungen bildet, sollte auch beim PHTP eine Gerade zu erwarten sein.

Um solche Untersuchungen durchführen zu können, benötigt man Gastmoleküle, die in ihren Längenabmessungen um definierte Einheiten vergrößert werden können. Es bieten sich dafür Mono- und Dicarbonsäuren an, weil deren Ketten bei sonst gleichbleibendem Aufbau des Moleküls um jeweils eine Methylengruppe verändert werden können.

Von mir wurden Monocarbonsäuren von sechs Kohlenstoffatomen bis einschließlich sechsundzwanzig Kohlenstoffatomen und Dicarbonsäuren von C_6 bis einschließlich C_{16} untersucht. Bei der Herstellung der Addukte ergaben sich in einigen Fällen keine scharfen Schmelzpunkte, sondern Schmelzintervalle von einigen Grad Celsius. Diese Addukte

16) W. Schlenk jr., Liebigs Annalen 565 204 (1949)

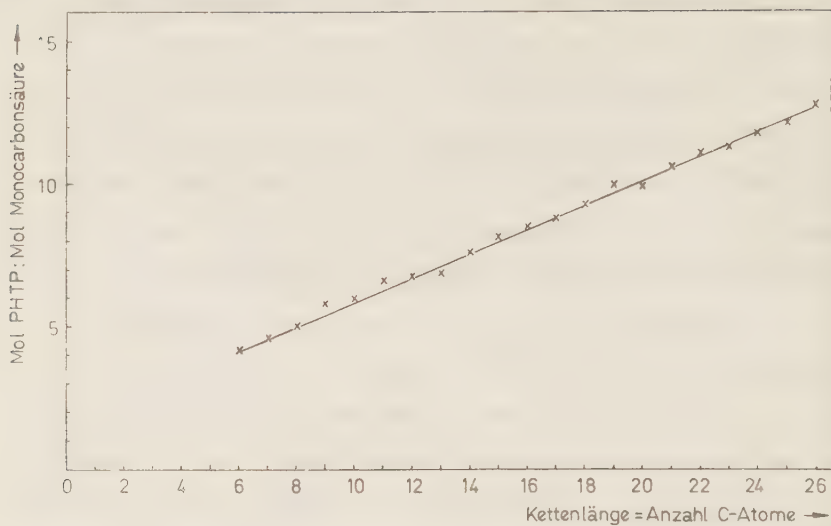
wurden so lange aus Äthylmethylketon umkristallisiert bis ein scharfer Schmelzpunkt oder doch zumindest ein Schmelzbereich von höchstens 2°C vorlag. Die Säuregehalte der Addukte wurden durch potentiometrische Titrationsen in einem Gemisch aus Methanol und Äthylmethylketon durchgeführt. Nur in Äthylmethylketon allein ließen sich die Titrationsen nicht durchführen, weil laufend Potentialänderungen auftraten. Als Elektrode diente eine Einstabkette. Eine 0,1 N Tetra-n-butylammoniumhydroxid-Lösung diente als Titrationsmittel.

Die in den Tabellen 12 und 13 aufgeführten Koordinationszahlen wurden folgendermaßen ermittelt:

Der Säuregehalt des Adduktes wurde bestimmt und in %-Gehalt Säure pro 100 mg Addukt umgerechnet. Das Koordinationsverhältnis kann rechnerisch aus den Molekulargewichten der entsprechenden Carbonsäuren und des PHTP bestimmt werden.

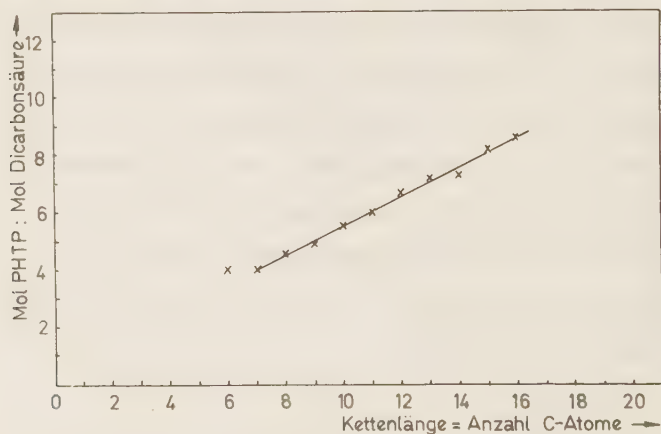
Der Vergleich des gemessenen prozentualen Säuregehaltes des Adduktes mit dem theoretischen Wert ergibt schließlich die Koordinationszahl. Die Molverhältnisse gegen die Kettenlänge aufgetragen liefern - sowohl bei den Mono- als auch bei den Dicarbonsäuren - Geraden, deren Steigung nahezu identisch ist. Die niedrigste Koordinationszahl beträgt vier. Nach oben hin bestehen offenbar keine Grenzen, was auch nicht anders zu erwarten ist. (Abbildungen 12 und 13)

Abbildung: 12



Molverhältnisse in Abhängigkeit von der Länge der C-Kette bei gesättigten Monocarbonsäuren.

Abbildung: 13



Molverhältnisse in Abhängigkeit von der Länge der C-Kette bei gesättigten Dicarbonsäuren.

Tabelle Nr. 12

Bestimmung der Koordinationsverhältnisse in PHTP-Mono-
carbonsäure - Addukten

Carbonsäure	% Säure ermittelt	Koordinations- verhältnis Mol Säure/Mol PHTP	% Säure theor.	Koordi- nations- zahl
Hexansäure	10,1	1:3 855,4	13,6	4,2
		1:4 1101,8	10,5	
		1:5 1348,2	8,6	
Heptansäure	10,4	1:3 869,4	15,0	4,6
		1:4 1115,8	11,8	
		1:5 1362,2	9,5	
Octansäure	10,6	1:4 1129,8	12,6	5,0
		1:5 1376,2	10,5	
		1:6 1622,6	8,9	
Nonansäure	10,0	1:4 1143,8	15,2	5,8
		1:5 1390,2	11,4	
		1:6 1636,6	9,7	
Decansäure	10,4	1:5 1405,3	12,2	6,0
		1:6 1650,7	10,4	
		1:7 1897,1	9,6	
Undecansäure	11,2	1:6 1664,7	11,2	6,6
		1:7 1911,1	9,8	
		1:8 2157,5	8,6	
Dodecansäure	10,8	1:6 1678,7	12,0	6,8
		1:7 1925,1	10,4	
		1:8 2171,5	9,2	
Tridecansäure	11,2	1:6 1939,1	12,6	6,9
		1:7 2185,5	11,0	
		1:8 2431,9	9,8	
Tetradecansäure	11,4	1:6 1706,8	13,4	7,6
		1:7 1953,2	11,7	
		1:8 2199,6	10,4	

Fortsetzung Tabelle Nr. 12

Carbonsäure	% Säure ermittelt	Koordinations- verhältnis Mol Säure/Mol PHTP	% Säure theor.	Koordi- nations- zahl
Pentadecansäure	10,7	1:7 1967,2	12,3	8,2
		1:8 2213,6	10,9	
		1:9 2460,0	9,8	
Hexadecansäure	10,7	1:8 2227,6	11,5	8,5
		1:9 2474,0	10,4	
		1:10 2720,4	9,4	
Heptadecansäure	11,1	1:8 2241,7	12,2	8,8
		1:9 2488,1	11,0	
		1:10 2734,5	10,0	
Octadecansäure	11,0	1:8 2255,6	12,6	9,3
		1:9 2502,0	11,3	
		1:10 2748,5	10,4	
Nonadecansäure	11,5	1:9 2516,1	11,9	10,0
		1:10 2610,4	11,5	
		1:11 2908,9	10,2	
Eicosansäure	11,4	1:9 2464,0	12,7	9,9
		1:10 2776,5	11,3	
		1:11 3022,9	10,3	
Heneicosansäure	11,2	1:10 2790,5	11,7	10,6
		1:11 3030,9	10,8	
		1:12 3283,3	9,9	
Docosansäure	11,2	1:11 3050,9	11,3	11,1
		1:12 3297,4	10,5	
		1:13 3543,8	9,7	
Tricosansäure	11,3	1:11 3065,0	11,6	11,3
		1:12 3311,4	10,7	
		1:13 3557,8	10,0	
Tetracosansäure	11,3	1:11 3079,0	12,0	11,8
		1:12 3325,4	11,1	
		1:13 3571,8	10,3	

Fortsetzung Tabelle Nr. 12

Carbonsäure	% Säure ermittelt	Koordinations- verhältnis Mol Säure/Mol PHTP	% Säure theor.	Koordi- nations- zahl
Pentacosansäure	11,4	1:11 3093,1	12,4	12,1
		1:12 3339,5	11,5	
		1:13 3585,9	10,7	
Hexacosansäure	11,2	1:11 3107,1	12,8	12,8
		1:12 3353,5	11,8	
		1:13 3599,9	11,0	

Tabelle Nr. 13

Bestimmung der Koordinationsverhältnisse in PHTP-Dicarbon-
säure-Addukten

Dicarbonsäure	% Säure ermittelt	Koordinations- verhältnis Mol Säure/Mol PHTP	% Säure theor.	Koordi- nations- zahl
Hexandisäure	13,1	1:3 855,4	16,4	4,0
		1:4 1131,8	12,9	
		1:5 1378,2	11,6	
Heptandisäure	14,0	1:3 899,4	18,1	4,0
		1:4 1145,8	14,1	
		1:5 1392,2	11,6	
Octandisäure	13,8	1:4 1159,8	15,0	4,5
		1:5 1406,2	12,4	
		1:6 1652,6	10,6	
Nonandisäure	13,3	1:5 1420,2	13,2	4,9
		1:6 1666,6	11,3	
		1:7 1913,0	9,9	
Decandisäure	13,0	1:5 1434,3	14,1	5,5
		1:6 1680,7	12,0	
		1:7 1927,1	10,5	

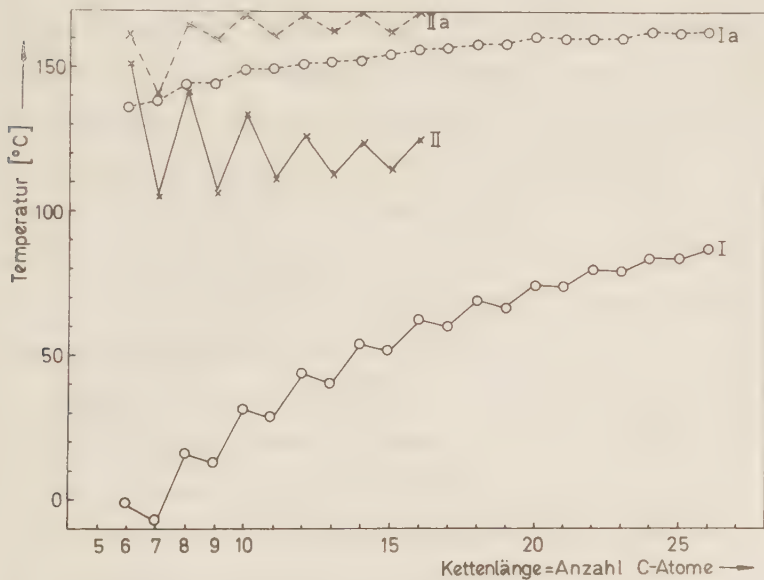
Fortsetzung Tabelle Nr. 13

Dicarbonsäure	% Säure ermittelt	Koordinations- verhältnis Mol Säure/Mol PHTP	% Säure theor.	Koordi- nations- zahl
Undecandisäure	12,9	1:5 1448,3	15,0	6,0
		1:6 1694,7	12,8	
		1:7 1941,1	11,1	
Dodecandisäure	12,3	1:6 1708,8	13,5	6,7
		1:7 1955,2	11,8	
		1:8 2201,6	10,5	
Tridecandisäure	12,2	1:7 1969,2	12,4	7,2
		1:8 2215,6	11,1	
		1:9 2462,0	9,9	
Tetradecan- disäure	12,6	1:7 1983,2	13,0	7,3
		1:8 2229,6	11,6	
		1:9 2476,0	10,4	
Pentadecan- disäure	12,0	1:8 2243,0	12,1	8,2
		1:9 2490,0	10,9	
		1:10 2730,4	10,0	
Hexadecandisäure	11,9	1:8 2257,7	12,7	8,6
		1:9 2504,1	11,4	
		1:10 2750,5	10,3	

IX. Vergleich der Schmelzpunkte der aus Mono- und Dicarbonsäuren gebildeten Perhydrotriphenylen-Addukte mit denen der reinen Säuren

In Abbildung 14 sind die Schmelzpunkte der PHTP-Addukte und der dazugehörigen Gastkomponenten aufgetragen. Grundsätzlich kann man feststellen, daß die Schmelzpunkte der Einschlußverbindungen immer höher liegen als die entsprechenden Fixpunkte der Säuren. Mono- und Dicarbonsäuren zeigen ein alternierendes Schmelzverhalten, was auch noch bei den

Abbildung: 14



Schmelzpunktvergleich von PHTP-Säure-Addukten mit denen der reinen Säuren .

- I Schmelzpunkte der gesättigten Monocarbonsäuren
- Ia Schmelzpunkte der entsprechenden PHTP-Addukte
- II Schmelzpunkte der gesättigten Dicarbonsäuren
- IIa Schmelzpunkte der entsprechenden PHTP-Addukte

Addukten festzustellen ist. Hierbei schwanken die Schmelzpunkte der Dicarbonsäure-Addukte wieder erheblich stärker als diejenigen der Monocarbonsäuren.

Dieses Verhalten der Schmelzpunkte der Perhydrotriphenylen-Einschlußverbindungen ist bei den aromatischen Carbonsäuren und anderen von mir untersuchten Substanzklassen ebenfalls festzustellen.

X. Untersuchungen über die Einschlußbildung verschiedener Substanzen

Die nachstehend beschriebenen Untersuchungen sollten darüber Aufschluß geben, ob verschiedene Gastkomponenten gleich gut mit Perhydrotriphenylen einen Einschluß bilden oder ob die eine Gastkomponente gegenüber der anderen bevorzugt eingeschlossen wird. Für diese Versuche wurden folgende Substanzen verwendet: 1.6-Diphenylhexatrien-(1.3.5), Zimtsäure, p-Toluylsäure, Benzoesäure, Hydrozimtsäure und 1-Äthyl-naphthalin.

Jeweils zwei Gastkomponenten, in gleichen Gewichtsmengen vorgegeben, wurden zusammen mit einem Überschuß an Perhydrotriphenylen in heißem Äthylmethylketon gelöst. Nach Auskristallisation wurde durch dünnschichtchromatographische Untersuchungen geprüft, ob nur eine oder beide Gastkomponenten im Addukt eingeschlossen worden waren. Falls nur mit einer Substanz ein Einschluß gebildet wurde, mußte daraus geschlossen werden, daß diese eine größere Einschlußfreudigkeit aufwies als die andere. Waren beide Verbindungen im Addukt nachzuweisen, so ließ dies den Schluß zu, daß keine bevorzugt wurde.

Nach Beendigung der Versuche ergab sich folgende Reihe nach fallender Einschlußfreudigkeit:

1.6-Diphenylhexatrien-(1.3.5), Zimtsäure, p-Toluylsäure > Benzoesäure > Hydrozimtsäure, 1-Äthyl-naphthalin.

Interessant ist die Beobachtung, daß einige Gastkomponenten, wie z.B. 1.6-Diphenylhexatrien-(1.3.5) und Zimtsäure, gemeinsam mit Perhydrotriphenylen einen Einschluß bilden. Hingegen kommt es zu keiner Einschlußbildung, wenn Hydrozimtsäure und 1-Äthyl-naphthalin gleichzeitig mit Perhydrotriphenylen auskristallisieren.

Die Frage, ob 1.6-Diphenylhexatrien-(1.3.5) und Zimtsäure gemeinsam in einem Hohlraum des PHTP-Gitters eingeschlossen werden, ist auf chemischem Wege nicht zu klären. Hierüber würde nur eine Röntgenstrukturanalyse Aufschluß geben können. Jedoch erscheint es unwahrscheinlich, da die Molekülstruktur der beiden Verbindungen recht große Unterschiede aufweist. Es wird vielmehr so sein, daß diese Substanzen in verschiedenen Kanälen untergebracht sind. Durch Vergleich des Molekülaufbaus wird man noch nicht in die Lage versetzt, Aussagen darüber machen zu können, ob diese oder jene Substanz leichter zur Einschlußbildung neigt. Dann nämlich müßte man erwarten können, daß Zimtsäure und Hydrozimtsäure gleichermaßen zur Einschlußbildung geeignet sind. Die Schmelzpunkte der Einzeladdukte geben auch kein Kriterium dafür ab, denn bei gleicher Einschlußfreudigkeit weisen z.B. das 1-Äthyl-naphthalin- und das Hydrozimtsäure-PHTP-Addukt unterschiedliche Schmelzpunkte auf.

XI. Trennung einiger Substanzgemische über Perhydrotriphenylen-Einschlußverbindungen

In einer Reihe von Patenten ¹⁷⁾, ¹⁸⁾, ¹⁹⁾ wurden von Bengen und Schlenk jr. Trennungsv Verfahren von Kohlenwasserstoffgemischen sowie einem Amingemisch mittels Harnstoff-Addukten beschrieben. Mit Hilfe von Thioharnstoff-Addukten gelang es ebenfalls unter anderem Isooctan und n-Heptan ²⁰⁾ voneinander zu trennen. Über Choleinsäure-Einschlußverbindungen war es Sobotka ²¹⁾ gelungen, Racemate zu spalten. Es lag daher nahe, auch Perhydrotriphenylen daraufhin zu untersuchen.

Die Tatsache, daß einige Substanzen mit Perhydrotriphenylen einen Einschluß bilden, während andere nicht dazu in der Lage sind, bildete die Grundlage dafür, Versuche anzustellen, die eventuell geeignet sind, mit Hilfe des Perhydrotriphenylens Substanzgemische voneinander zu trennen. Um überhaupt erst einmal einige Erfahrungen diesbezüglich zu sammeln, stellte ich die ersten Versuche mit dem Gemisch p-Hydroxybenzoesäure und Benzoesäure an. (p-Hydroxybenzoesäure bildet keinen Einschluß). Der Schmelzpunkt der Kristalle lag bei 129° - 131° C, also

17) F. Bengen, D.P. 869070 vom 18.3.1940, ausg. 2.3.1953

18) F. Bengen u. W. Schlenk jr., D.P. 875658 vom 5.12.1940, ausg. 4.5.1953

19) W. Schlenk jr., D.P. 862009 vom 3.4.1944, ausg. 8.1.1953

20) W. Schlenk jr., D.P. 859891 vom 18.7.1950, ausg. 18.12.52

21) H. Sobotka u. A. Goldberg, Biochem. J. 26 905 (1932)

um $5-7^{\circ}\text{C}$ niedriger als der PHTP-Benzoesäureeinschluß.

Das Addukt zeigte, nachdem es in Methanol digeriert wurde, einen Schmelzpunkt von nur noch $124 - 127^{\circ}\text{C}$.

Der Versuch wurde daraufhin noch einmal wiederholt, aber am Ergebnis änderte sich nichts. Selbst im UV-Spektrum war keine nennenswerte Absorption mehr zu erkennen.

Daraus muß geschlossen werden, daß eine Einschlußbildung zwischen PHTP und Benzoesäure durch p-Hydroxybenzoesäure verhindert wird. Eine ähnliche Beobachtung hatte ich schon im vorhergehenden Teil beschrieben. Bei mehreren späteren gleichartigen Versuchen gelang es zwar, einige Male ein wenig Benzoesäure einzuschließen, aber die Schmelzpunkte lagen immer niedriger und wiesen ein Schmelzintervall von $2 - 3^{\circ}\text{C}$ auf.

Beim System Anissäure-Benzoesäure-Perhydrotriphenylen wurde dieses Verhalten nicht festgestellt. Auf der Dünnschichtplatte sind sowohl Anissäure als auch Benzoesäure sichtbar. Hier liegen die Verhältnisse wohl aber etwas anders. Der Schmelzpunkt des vermeintlichen Adduktes liegt bei $149 - 152^{\circ}\text{C}$, also höher als der des PHTP-Benzoesäure-Einschlusses. Es wird sich dabei um eine Mischkristallbildung zwischen Anissäure, Benzoesäure und PHTP handeln. Im Filtrat befinden sich beide Säuren in etwa gleichen Konzentrationen, was nicht der Fall sein dürfte, wenn Benzoesäure im Addukt vorgelegen hätte.

Mischungen von 1-Äthylnaphtalin und 2-Äthylnaphtalin (bildet kein Addukt) voneinander zu trennen, scheiterten

darán, daß sich mit 1-Äthylnaphtalin erst gar kein Einschluß bildete.

W. Schlenk jr.²²⁾ hatte in einer seiner Arbeiten über den Thioharnstoff berichtet, daß mit Gastkomponenten, die sehr schlecht einen Einschluß zu bilden vermögen, doch eine Adduktbildung erzwungen werden kann, wenn man einen geringen Zusatz eines guten Adduktbildners hinzufügt. Bei meinen Beobachtungen der ausbleibenden Einschlußbildung scheint es sich um den umgekehrten Vorgang zu handeln. Im übrigen ist es in keinem Fall beim Perhydrotriphenylen gelungen, über den sogenannten Einschleppeffekt einen Einschluß zu bilden. Als Schleppmittel wurden wahlweise Stearinsäure und Zimtsäure in Mengen von 0,01 % zugesetzt. Höhere Gaben führten dazu, daß sich das Addukt des Schleppmittels bildete, was bei der Schmelzpunktbestimmung beobachtet werden konnte. Zimtsäure und p-Hydroxybenzoesäure im Gemisch mit Perhydrotriphenylen ergab einen PHTP-Zimtsäure-Einschluß, der einen Schmelzpunkt von 143 - 144° C aufwies. Auf der Dünnschichtplatte konnten aus den Kristallen nur PHTP und Zimtsäure identifiziert werden. Im Filtrat war allerdings noch eine geringe Menge Zimtsäure neben viel p-Hydroxybenzoesäure vorhanden. Erstere konnte durch erneuten Zusatz von Perhydrotriphenylen als Addukt völlig abgetrennt werden. Die Rückgewinnung der reinen

22) W. Schlenk jr., Liebigs Ann. Chem. 573 142 (1951)

Säuren gelang durch einmalige Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther. Die Zimtsäure konnte zu 90 % wieder eluiert werden. Eine weitere Trennung auf ähnliche Art wurde auch zwischen 2-Bromundecansäure (bildet keinen Einschluß) und 11-Bromundecansäure erzielt.

Ebenfalls gelang es, 4-Methoxyzimtsäure und 3-Methoxyzimtsäure, die in ihrer Polarität sehr ähnlich sind, zu trennen. Letztere bildet keinen Einschluß mit Perhydrotriphenylen.

Merkwürdig ist die Trennung von Zimtsäure und Hydrozimtsäure, obwohl beide mit Perhydrotriphenylen einen Einschluß bilden können. Voraussetzung ist allerdings, daß beide Säuren in etwa dem gleichen Verhältnis vorliegen. Die Tendenz der Zimtsäure, einen Einschluß zu bilden, ist sehr viel größer als die der Hydrozimtsäure, so daß anfangs nur reine Zimtsäure im Addukt vorliegt. Mit abnehmender Zimtsäurekonzentration wird dann allerdings auch Hydrozimtsäure mit eingeschlossen.

XII. Bestimmung der Brechungsindizes von Perhydrotriphenylen-Benzoesäure-Einschlüssen

R. Rigamonti ²³⁾ beschrieb in einer Arbeit über Harnstoff-Cetan-Addukte in Xylol, daß sich ein Einschluß erst nach einer Induktionsperiode bilde. Bei meinen Versuchen hatte ich derartiges nie beobachtet, wollte aber diese Tatsache überprüfen. Ein gangbarer Weg schien mir, durch Messung der Brechungsindizes eventuelle Veränderungen zu entdecken. Es wurden Benzoesäure-Perhydrotriphenylen-Addukte in Äthylmethylketon für diese Versuche ausgewählt. Ich ging von der Überlegung aus, daß sich bei einer Einschlußbildung der Brechungsindex der gesättigten Äthylmethylketon-Lösung ändern müßte, weil während der Kristallisation die Konzentration der gelösten, festen Stoffe in der Flüssigkeit laufend abnahm.

Bei Temperaturen von 15 - 45° C wurden Messungen vorgenommen. Jeweils um 5° C wurde die Temperatur erniedrigt oder erhöht. (Abb. 15)

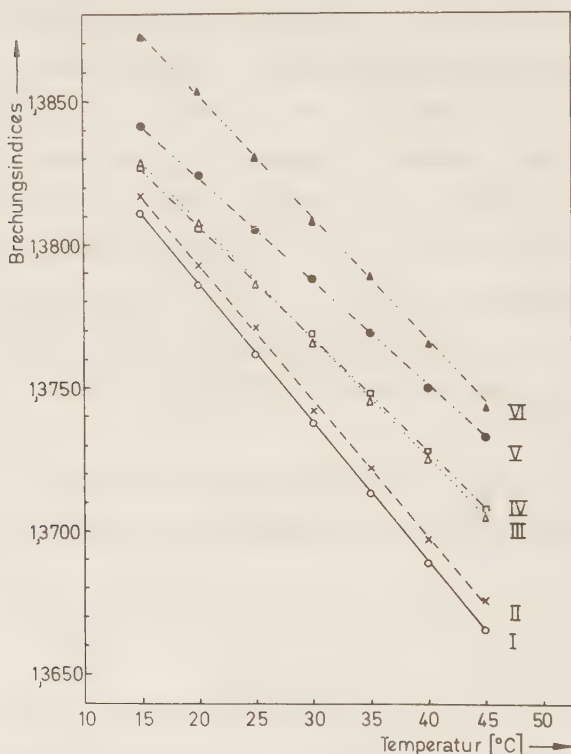
Bei reinem Äthylmethylketon erhielt ich erwartungsgemäß eine Gerade (I)

Der Zusatz von 29,6 mg Perhydrotriphenylen zu 10 ml Äthylmethylketon (II) änderte die Verhältnisse nicht, es ergab sich wiederum eine Gerade, die zu Gerade I parallel verlief.

23) R. Rigamonti, M. Panetti, Atti Accad. Sci. Torino, Cl. Sci. fisiche, mat. natur 92 273 (1957-58)

Bei Zugabe von 253 mg Perhydrotriphenylen veränderte sich der Kurvenverlauf auch nicht, obgleich sich bei steigenden Temperaturen das Perhydrotriphenylen nahezu auflöste. Allerdings hatte diese Gerade (III) eine etwas geringere Steigung.

Abbildung: 15



Temperaturabhängigkeit der Brechungsindizes von:

- I Äthylmethylketon
- II 29,6 mg PHTP in Äthylmethylketon
- III 253 mg PHTP in Äthylmethylketon
- IV 311,8 mg PHTP und 97,7 mg Benzoesäure in Äthylmethylketon
- V 362,5 mg Benzoesäure in Äthylmethylketon
- VI 197,7 mg PHTP-Benzoesäure-Addukt in Äthylmethylketon

Gerade (IV), die durch Zusatz von 311,8 mg PHTP und 97,7 mg Benzoesäure zu 10 ml Äthylmethylketon erhalten wurde, ist nahezu mit der Geraden (III) identisch. Da bei diesen Mengen die Möglichkeit eines auskristallisierenden Adduktes gegeben war, wurde die Mischung bis zur völligen Auflösung der Substanz erwärmt, und die Messung von 45° C an durchgeführt. Bei dieser Temperatur blieb die Lösung noch klar. Erst ab 40° C trat eine leichte Trübung auf, und bei Temperatursenkung um weitere 5° C schieden sich die ersten Kristallflöckchen ab, die sich am Boden absetzten. Zumindest bei 40° C hätte eine Veränderung der Brechungsindizes beobachtet werden müssen, falls sich die Werte bei der Kristallisation ändern sollten. Die Brechungsindizes der überstehenden klaren Lösung sowohl als auch des Gemisches aus den Kristallen und dem Lösungsmittel zeigten die gleichen Werte. Es spielte auch keine Rolle, ob man von 15° C an aufwärts oder von 45° C an abwärts die Brechzahlen ermittelte, es waren immer die gleichen.

Die Gerade (V), die sich aus den Brechungsindizes der Dosis von 362,5 mg Benzoesäure in 10 ml Äthylmethylketon ergab, hatte eine noch kleinere Steigung als Gerade (IV). Die letzte Gerade (VI) schließlich (197,7 mg PHTP-Benzoesäure-Addukt in 10 ml Äthylmethylketon) wies wie alle anderen keine Besonderheiten auf. Sie ähnelte in ihrem Steigungsverhalten wieder der Geraden (II). Bei 45° C

war alles gelöst; ab 40° C begann eine Trübung aufzutreten, die sich ab 35° C zu Flöckchen verdichtete und absetzte.

Zwischen den einzelnen Messungen bei konstanten Temperaturen wurden dreißig Minuten gewartet, um eventuelle Veränderungen - auch zeitlich - erfassen zu können.

(Tabellen 14, 15, 16, 17 im experimentellen Teil.)

Abschließend kann gesagt werden, daß die Brechungsindizes der gesättigten und ungesättigten Äthylmethylketonlösungen eine lineare Temperaturabhängigkeit aufweisen.

Während des Auskristallisierens von PHTP-Benzoesäuregemischen oder PHTP-Benzoesäure-Addukten wurde keine Veränderung des Kurvenverlaufes beobachtet. Die Brechungsindizes zeigten sowohl während des Abkühlens als auch bei der Erwärmung der Gemische, bei entsprechenden Temperaturen immer gleiche Werte. Die Bildung eines Adduktes übt danach keinen Einfluß auf die Brechungsindizes aus.

XIII. Prüfung von Perhydrotriphenylen-Addukten auf ihre pharmazeutische Verwendbarkeit

In unserem Arbeitskreis wurden in letzter Zeit Desoxycholsäure- und β -Cyclodextrin-Einschlußverbindungen auf ihre pharmazeutische Verwendbarkeit untersucht. 24), 25)

Es konnte gezeigt werden, daß empfindliche Arzneimittel im Einschluß auch bei Anwendung erhöhten Drucks, hoher Feuchtigkeit, Lichteinwirkung und erhöhter Temperatur stabil blieben. Die leichte Freisetzung des Pharmakon aus dem Addukt konnte in vitro und in vivo nachgewiesen werden. Die Freigabe des Arzneimittels ist eine der ersten Prüfungen, die durchgeführt werden muß, ehe man sich anderen Problemen zuwenden sollte. Ohne vorerst eine Untersuchung auf toxische Eigenschaften des Perhydrotriphenylens vorzunehmen, wurden mit PHTP-Benzoesäure-Einschlüssen "Dissolution Tests" nach Levy ²⁶⁾ unter pH-Bedingungen des Magens und des Darmkanals vorgenommen.

Bei den ersten Versuchen wurde festgestellt, daß die Perhydrotriphenylen-Addukte so schlecht vom wässrigen Medium benetzt werden, daß keine Aussicht, ohne Zusatz von Hilfsstoffen eine Änderung herbeizuführen, bestand. Mit Hilfe

24) R. Sandmann, Dissertation FU Berlin (1970)

25) I. Weyermann, Dissertation FU Berlin (1971)

26) G. Levy, L. E. Hollister, J. pharm. Sci. 53 1446 (1964)

G. Levy, B. A. Hayes, New England J. Med. 262 1053 (1960)

von 200 mg eines Emulgators (Tween 80) pro 1 g Addukt in 250 ml Flüssigkeit konnte erreicht werden, daß die Kristalle benetzt wurden.

Die weiteren Versuche ergaben, daß die Benzoesäure weder in 0,1 N HCl (pH Bedingungen des Magens), noch in einer Pufferlösung vom pH Wert 7,5 (Bedingungen des Darmtraktes), bei der schon eine Salzbildung der Benzoesäure und damit Wasserlöslichkeit zu erwarten war, aus dem Addukt freigesetzt werden konnte. Der Grund für die mangelnde Freigabe ist in zwei Eigenschaften der Perhydrotriphenylen-Addukte zu sehen. Zum einen ist PHTP in Wasser nicht löslich und damit bleibt der Kristallaufbau völlig erhalten, zum anderen ist das Lösungsmittel nicht in der Lage, in die verhältnismäßig kleinen Kanäle einzudringen und dort eine Lösung der eingeschlossenen Gastkomponente zu erreichen.

Als drittes Hindernis für eine pharmazeutische Verwendung kommt hinzu, daß durch die räumliche Ausdehnung der meisten Pharmaka ein Einschluß in PHTP verhindert wird.

XIV. Darstellung und spektrale Eigenschaften von Perhydrotriphenylen-Einschlußverbindungen

Grundsätzlich ergeben sich bei der Herstellung von PHTP-Addukten drei Verfahren, die entsprechend der Ziele, die verfolgt werden, zur Anwendung gelangen können.

Die Gastkomponente wird mit Perhydrotriphenylen unter Zuhilfenahme von Äthylmethyleketon zur Auskristallisation gebracht. Dieses Verfahren ist allgemein anwendbar und hat den Vorteil, daß die Gefahr der Oberflächenadsorption der einzuschließenden Substanz an PHTP-Kristallen weitgehend verhindert werden kann. Zum anderen kann dadurch vermieden werden, daß Perhydrotriphenylen allein mitauskristallisiert und dadurch der wahre Schmelzpunkt des Adduktes erniedrigt wird. Der Nachteil besteht darin, daß keine quantitative Rückgewinnung der eingesetzten Stoffe in Form eines Einschlusses erreicht wird, weil ein Teil derselben im Lösungsmittel verbleibt. Dieses Verfahren sollte immer dann zur Anwendung gelangen, wenn quantitative Untersuchungen der Gastkomponente vorgenommen werden sollen.

Die zweite Möglichkeit, die aber nur bei Verwendung flüssiger Gastkomponenten angewendet werden kann, besteht darin, daß man das Perhydrotriphenylen ohne Zusatz von Lösungsmitteln in der einzuschließenden Substanz löst. Der Nachteil der Methode liegt in einer verstärkten Oberflächenadsorption und eines unnötig

hohen Verbrauchs an Gastkomponente. Man muß sich allerdings dann dieses Verfahrens bedienen, wenn sich ein Einschluß mit der entsprechenden Verbindung sonst schlecht bildet.

Das einfache Zusammenschmelzen von Perhydrotriphenylen und der festen Gastsubstanz kommt vornehmlich dann zur Anwendung, wenn Auftau-Schmelzdiagramme angefertigt werden sollen. Sonst weist diese Methode keinerlei Vorteile aus. Die Durchmischung der Festsubstanzen muß sehr sorgfältig durchgeführt werden, und es ist nicht gewährleistet, daß die Gastkomponente nach erfolgter Kristallbildung oberflächlich durch geeignete Lösungsmittel fortgewaschen werden kann, ohne daß das Perhydrotriphenylen selbst angegriffen würde.

In einigen Versuchen wurde der Beobachtung nachgegangen, die unter anderen Broser ²⁷⁾ und Cramer ²⁸⁾ bei Cyclo-dextrin-Addukten gemacht hatten, daß nämlich eine Verschiebung der Absorptionsspektren auftrat.

Weder in Äther noch in Tetrachlorkohlenstoff konnten bei PHTP-Addukten mit p-Toluylsäure, 1.6-Diphenylhexatrien-(1.3.5) und Zimtsäure Veränderungen im UV-Spektrum festgestellt werden. Auch die IR- und NMR-Spektren wiesen keine Verschiebungen auf. Unter der Annahme, daß im gelösten Zustand eines PHTP-Adduktes ein Zerfall des Einschlusses in seine Bestandteile sehr wahrscheinlich

27) W. Broser u. W. Lautsch, Z. Naturforschung 8b 711 (1953)

28) F. Cramer, Naturwissenschaften 38 188 (1951)

und damit eine wechselseitige Beeinflussung der Einzelkomponenten auszuschließen ist, wären diese Beobachtungen erklärbar.

Um dieses zu prüfen, wurden von den oben angeführten Substanzen KBr-Pillen hergestellt und IR-spektroskopisch untersucht. Es konnten auch hier keine Bandenverschiebungen festgestellt werden.

Diese Tatsache läßt eigentlich nur den Schluß zu, daß die Wechselwirkungen zwischen PHTP und der Gastkomponente sehr gering oder gar nicht vorhanden sein müssen.

Zusammenfassung

Durch Darstellung einer Reihe neuer Perhydrotriphenylen-Einschlußverbindungen konnten die zur Adduktbildung befähigten Substanzen und Substanzklassen näher eingegrenzt werden. Danach sind alle langkettigen Mono- und Dicarbonsäuren sowie Alkohole, Halogenide, Paraffine, Aldehyde und Ketone, gleichgültig, ob sie gesättigt oder ungesättigt sind, einschließbar. Einfache Methylverzweigungen und endständige Phenyl- oder Tertiärbutylgruppen verhindern die Einschlußbildung nicht. Aromatische Carbonsäuren lassen sich ohne Schwierigkeiten in ein Addukt überführen, sofern sie in para-Stellung keine Hydroxyl- oder Methoxygruppe aufweisen. Ungeeignet sind die niederen Ester wie Methyl- und Äthylester der entsprechenden Säuren. In 2- oder 3-Stellung methylierte Aromaten eignen sich ebenfalls nicht.

Auf Grund von Auftau-Schmelzdiagrammen konnte gezeigt werden, ob Addukte vorliegen oder ob es sich nur um Mischkristallbildungen handelt.

Durch entsprechende Versuche konnte der Beweis erbracht werden, daß Gastmoleküle aus einem Addukt nicht oder nur zu einem sehr geringen Teil durch Lösungsmittel, die Perhydrotriphenylen nicht angreifen, herausgewaschen werden können.

Untersuchungen mit ungesättigten, langkettigen Fettsäuren

wie Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure zeigten, daß bei der Lagerung im Perhydrotriphenylen-Addukt nach mehreren Monaten eine geringere Wasserstoffaufnahme bei der Hydrierung der Einschlußverbindungen auftrat, was auf eine Absättigung der Doppelbindung durch Autoxidationseinflüsse hinweist. Die Autoxidationsvorgänge sind jedoch wesentlich schwächer, als bei den freien ungesättigten Fettsäuren. Der Temperatureinfluß während der Lagerung und der Einfluß von ultraviolettem Licht wurde überprüft. Eine verstärkte Beeinflussung wurde nicht festgestellt.

Die Molverhältnisse im Einschluß wurden mittels gesättigter Mono- und Dicarbonsäuren ermittelt. Dadurch konnte nachgewiesen werden, daß bei Perhydrotriphenylen-Addukten gebrochene Molverhältnisse auftreten, wie es bei anderen Kanaleinschlußverbindungen auch der Fall ist.

An einigen Gastkomponenten konnte gezeigt werden, daß es Prioritäten in bezug auf eine Einschlußbildung gibt. Ferner wurde festgestellt, daß durch Substanzen, die selbst keine Einschlässe bilden, eine Adduktbildung mit geeigneten Gastmolekülen verhindert wird. Es gelang, Carbonsäuregemische mit Hilfe des Perhydrotriphenylens zu trennen.

Die pharmazeutische Verwendung des Perhydrotriphenylens wurde hinsichtlich der Freisetzung der Gastkomponenten überprüft. Es konnte aber in keinem Fall ein Herauslösen der eingeschlossenen Substanzen durch biologische Flüssigkeiten festgestellt werden. Eine Veränderung oder Verschiebung der Absorptionsspektren von Gastmolekülen durch Wechselwirkungen mit dem Perhydrotriphenylen trat weder im gelösten noch im festen Zustand auf.

XVI. Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden in Chloroform mit dem Kernresonanzspektrometer A 60 der Firma Varian mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen. Für die Aufnahme der UV-Spektren wurde das Beckman-Recording Spektrophotometer DK 1 und für die IR-Spektren das Perkin-Elmer Spektrophotometer 421 benutzt.

Die Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunktbestimmungsgerät (nach Dr. Tottoli) der Firma Büchi gemessen; sie sind unkorrigiert.

Für dünnstichtchromatographische Untersuchungen wurden mit Kieselgel HF 254 beschichtete Fertigplatten der Firma E. Merck AG., Darmstadt, verwandt.

1. Synthese des trans-anti-trans-anti-trans-Perhydrotriphenylens

a) Dodecahydrotriphenylen

190 g (1,5 Mol) 1.4-Dichlorbutan wurden mit 100 ml = 87,8 g (1,1 Mol) Benzol versetzt, und unter Eiswasserkühlung gab man portionsweise im Verlauf von 10 Std. 100 g (0,74 Mol) AlCl_3 (wasserfrei) hinzu. Nach jeder Zugabe schäumte die Reaktionslösung durch entweichende HCl-Gase auf. Die Lösung verfärbte sich im Laufe der Reaktion von gelb bis braunrot. Die Konsistenz nahm laufend zu. Die Temperatur der Reaktionsmischung sollte zwischen 10-15° C gehalten werden. Nach Beendigung der AlCl_3 -Zugabe wurde noch drei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Temperatur stieg dabei an.

Das Reaktionsgemisch wurde sodann in Eiswasser gegossen. Die sich abscheidenden gelblichen Kristalle wurden scharf abgesaugt; danach in Azeton angerührt und wieder scharf abgesaugt. Die trockenen gelben Kristalle wurden in benzolischer Lösung mit 4g Aktivkohle aufgekocht und über 200 g basischem Al_2O_3 (Akt.St.I) mit Benzol als Laufmittel filtriert. Es wurden farblose Kristalle erhalten, die aus Chlorbenzol einmal umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 88 g Dodecahydrotriphenylen; 33 % d. Theorie

Fp: 233°C

Molekulargewicht: gef. 239 ber. 240,5

CH-Analyse C gef. 90,7 % ber. 89,9 %

H gef. 9,84% ber. 10,1 %

NMR: m 2,55 ppm, m 1,75 ppm

b) Trans-anti-trans-anti-trans-Perhydrotriphenylen (PHTP)

20 g (0,83 Mol) Dodecahydrotriphenylen wurden in 1 Ltr. gereinigtem n-Heptan teilweise gelöst und mit 2 g Katalysator (Palladium-Tierkohle mit einem Gehalt von 10 % Pd der Firma E. Merck AG., Darmstadt,) versetzt. Man spülte dieses Gemisch in einen 2 Ltr. Hochdruckautoklaven. Es wurde ein H_2 -Druck von etwa 100 at vorgegeben und die Temperatur auf 300°C eingestellt. Unter stetigem Rühren stieg der Wasserstoffdruck auf 220 at. Er wurde auf 250 at erhöht, und man beließ die Substanz vier Tage lang unter diesen Bedingungen. Eine merkliche H_2 -Abnahme war nicht zu bemerken.

Die Substanz wurde aus der Autoklaven entnommen und über

60 g basischem Al_2O_3 (Akt. St. I) filtriert. n-Heptan wurde als Laufmittel verwandt. Das klare Filtrat wurde eingeeengt, und dabei fielen feine, weiße Nadeln aus. Diese wurden abgesaugt, und sie zeigten ein Schmelzintervall von $114-122^\circ \text{C}$. Neben den Kristallen konnten aus der Mutterlauge 7,0 g gelbliches Öl isoliert werden, das ein isomeres Perhydrotriphenylen war. Nach langer Lagerung wurde es fest. Fp 20°C . Dieses Öl konnte durch Hochdruckhydrierung unter obigen Bedingungen in das planare trans-anti-trans-anti-trans-Perhydrotriphenylen überführt werden.

Die Kristalle wurden in Portionen zu 4 g in einem 250 ml Rundkolben mittels einer Kugelrohrsublimation (Kp $0,6$ 130°C Luftbad) gereinigt und anschließend aus Äthylmethylketon umkristallisiert.

Fp: 128°C

Ausbeute: 12,5 g Perhydrotriphenylen; 62 % d. Theorie

Molekulargewicht: gef. 245,5 ber. 246,4

CH-Analyse	C	gef. 88,4 %	ber. 87,9 %
	H	gef. 11,8 %	ber. 12,1 %

NMR: m 1,85 ppm, m 1,2 ppm, m 0,7 ppm

2. Darstellung von Einschlußverbindungen

In ein 10 ml fassendes Reagenzglas mit angesetztem Normschliff wurden 20 mg Perhydrotriphenylen zusammen mit 30-50 mg möglicher Gastkomponente und wenig Äthylmethylketon gegeben. Es wurde bei aufgesetztem Luftkühler im Wasserbad bis zur vollständigen Auflösung der Komponenten erhitzt und danach langsam im Wasserbad auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit etwa 50 ml

Methanol in kleinen Portionen gewaschen und im Wasserstrahlvakuum auf dem Hirschbergtrichter an der Luft getrocknet.

3. Aufnahme von Auftau-Schmelzdiagrammen

In einem 5 ml fassenden Porzellantiegel wog man die entsprechenden mg-Mengen an Perhydrotriphenylen und der Gastkomponente ein. Mit einem kleinen Glaspistill wurde gut durchgemischt. Über der Sparflamme eines Bunsenbrenners erhitzte man bis alles geschmolzen war und zerrieb die erhaltenen Schmelzen mit dem Glaspistill sehr sorgfältig unter gleichzeitiger gründlicher Durchmischung. Die verriebenen Schmelzen wurden in 1 mm weite Kapillarröhrchen gefüllt und langsam im Schmelzpunktapparat erhitzt (1° C pro Minute). Der Taupunkt ist erreicht, wenn die Kristalle in die Kapillarwandungen einzudringen scheinen. Als Schmelzpunkt wurde derjenige Punkt angegeben, bei dem sich die letzten Kristalle aufzulösen begannen.

4. Gehaltsbestimmungen von Perhydrotriphenylen-Benzoesäure-Addukten

Addukt I 1,0 g PHTP + 150 mg Benzoessäure in 7 ml Äthylmethylketon gelöst und im Wasserbad auskristallisiert.

Ausbeute: 980 mg Addukt, Fp: 136° C

Addukt II 1,0 g PHTP + 180 mg Benzoessäure in 7 ml Äthylmethylketon. Sonst wie Addukt I behandelt.

Ausbeute: 970 mg Addukt, Fp: 136° C

Addukt III 1,0 g PHTP + 200 mg Benzoessäure in 7 ml Äthylmethylketon. Sonst wie Addukt I behandelt.

Ausbeute: 980 mg Addukt, Fp: 136° C

- Addukt IV 500 mg PHTP + 1 g Benzoesäure in 10 ml Äthylmethylketon. Sonst wie Addukt I behandelt.
Ausbeute: 450 mg Addukt, Fp: 136° C
- Addukt V 500 mg PHTP + 150 mg Benzoesäure in 5 ml Äthylmethylketon. Sonst wie Addukt I behandelt.
Ausbeute: 470 mg Addukt, Fp: 136° C
- Addukt VI 500 mg PHTP + 200 mg Benzoesäure + 5 ml Äthylmethylketon. Sonst wie Addukt I behandelt.
Ausbeute: 460 mg Addukt, Fp: 136° C

Die Kristalle überführte man auf kleine Hirschbergtrichter, spagte scharf ab und überspülte bei abgeschaltetem Wasserstrahlvakuum je 10 mal mit kleinen Portionen Methanol (20 ml). Nach jeder Spülung wurde das Methanol sofort abgesaugt.

- a) Die trockenen Kristalle wurden in 60 bis 120 mg-Mengen in 100 ml Meßkolben eingewogen. Nach Auffüllen mit Äther wurden 5, 10 und 25 ml in 25 ml Meßkolben überführt. Nach Auffüllen bis zur Marke wurden jeweils die Extinktionen gemessen. Mittels einer Eichgeraden bestimmte man die Benzoesäuremengen.
- b) Etwa 100 bis 150 mg Kristalle wurden in Reagenzgläser gefüllt, mit 4 ml Methanol versetzt und 30 Minuten darin belassen, danach wurden die Kristalle auf einem Hirschbergtrichter gesammelt und die Extinktionen gemessen.
- c) Es wurde wie unter b) verfahren, nur die Verweilzeit in Methanol wurde auf 60 Minuten ausgedehnt.

5. Darstellung von Ölsäure-, Linolsäure- und Linolensäure-Addukten

Diese Einschlüsse wurden für die Untersuchungen der

Stabilität ungesättigter Verbindungen verwendet.

a) Darstellung eines PHTP-Ölsäure-Einschlusses (Nr. I)

5,00 g (20 mMol) PHTP wurden mit 2,00 g (7 mMol) frisch destillierter Ölsäure ($K_{p_{0,8}}$ 180° C) und 40 ml Äthylmethylketon unter Rückflußkühlung erhitzt bis sich alles gelöst hatte. Die Apparatur war vorher gründlich mit Stickstoff gespült worden. Man ließ langsam im Wasserbad abkühlen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und dreimal mit je 50 ml Methanol gewaschen.

Ausbeute: 5,05 g, Fp: 153 - 154° C

Das Addukt wurde in einem Erlenmeyerkolben verschlossen im Labor bei einer mittleren Temperatur von 25° C $\pm$ 5° C bei Tageslicht aufbewahrt.

b) Darstellung eines PHTP-Ölsäure-Einschlusses (Nr. II)

Arbeitsvorschrift wie unter a). Eingesetzte Mengen: 5,00 g (20 mMol) PHTP, 3,00 g (10,6 mMol) frisch destillierte Ölsäure, 40 ml Äthylmethylketon. Die Kristalle wurden im Gegensatz zu Einschluß Nr. I mit 20 ml kaltem Äthylmethylketon gewaschen und anschließend dreimal mit je 50 ml Methanol.

Ausbeute: 4,90 g, Fp: 153 - 154° C

Das Addukt wurde wie unter a) aufbewahrt.

c) Darstellung eines PHTP-Linolsäure-Einschlusses (Nr. I)

5,00 g (20 mMol) PHTP wurden mit 1,00 g (3,6 mMol) Linolsäure der Firma Schuchard, München, in 40 ml Äthylmethylketon nach Vorschrift a) umgesetzt.

Ausbeute: 5,00 g, Fp: 145-146° C

Das Addukt wurde in einer farblosen, verschlossenen Glasflasche im Kühlschrank bei + 5° C aufbewahrt.

d) Darstellung eines PHTP-Linolsäure-Einschlusses (Nr. II)

Wie unter c) beschrieben hergestellt.

Ausbeute: 4,95 g, Fp: 145 - 146° C

Das Addukt wurde in farbloser, verschlossener Flasche im Labor - dem Tageslicht ausgesetzt - aufbewahrt.

e) Darstellung eines PHTP-Linolsäure-Einschlusses (Nr. III)

Wie unter c) beschrieben hergestellt.

Ausbeute: 5,10 g, Fp: 145 - 146° C

Das Addukt wurde in farbloser, verschlossener Flasche im Kühlschrank bei + 5° C aufbewahrt. Es wurden damit die Belichtungsversuche durchgeführt.

f) Darstellung eines PHTP-Linolensäure-Einschlusses (Nr. I)

5,00 g (20 mMol) PHTP wurden in 50 ml Äthylmethylketon gelöst. Die Apparatur wurde mit Stickstoff gespült. Zu der heißen Lösung wurden 1,00 g (3,6 mMol) Linolensäure (Reinheit 98 % der Firma Schuchard, München) gegeben.

Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und viermal mit je 50 ml Methanol gewaschen.

Ausbeute: 5,00 g, Fp: 147 - 148° C

Das Addukt wurde wie unter d) aufbewahrt.

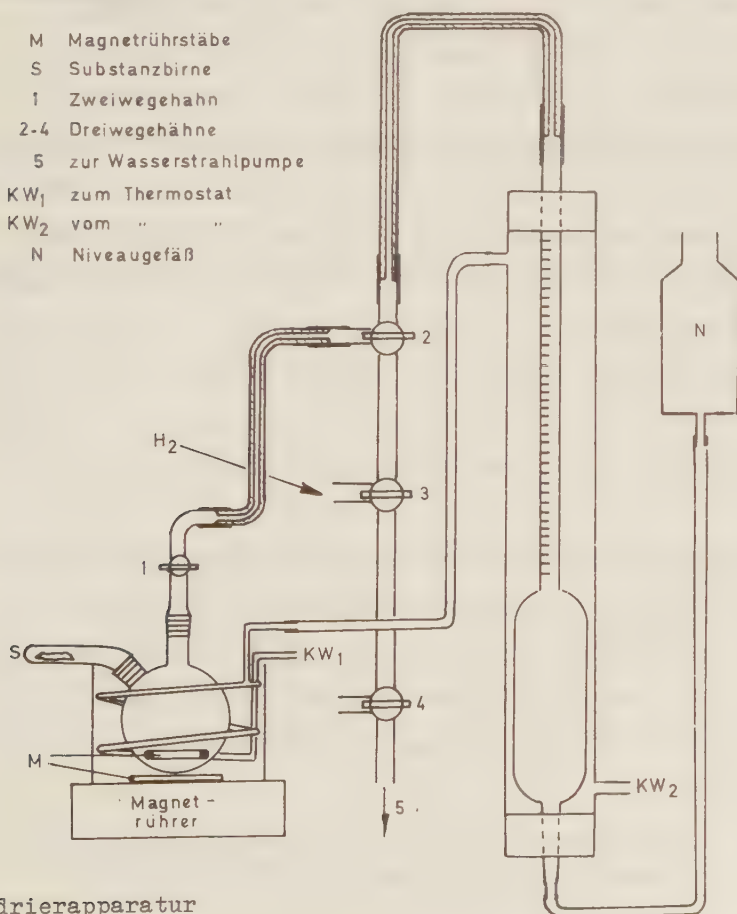
6.) Durchführung der Hydrierungsversuche

Die vorstehend beschriebenen Addukte wurden sofort nach ihrer Herstellung in der von mir entwickelten und in Abbildung Nr.16 wiedergegebenen Hydrierapparatur mit Wasserstoff hydriert.

In den 10 ml Zweihalskolben füllte man 50 ml Äthylmethylketon und versetzte mit 50 mg Katalysator (Palladium-Tierkohle

10 % Pd, der Firma E. Merck AG., Darmstadt). Die Substanzbirne, in die vorher 60-200 mg Addukt genau eingewogen worden waren, setzte man auf den zweiten Schliff des Zweihalskolbens und evakuierte die gesamte Apparatur mit der Wasserstrahlpumpe. Nachdem die Hydrierapparatur mit Wasserstoff aufgefüllt worden war, wurden der Katalysator und das Äthylmethylketon mit Wasserstoff abgesättigt, wozu etwa vier Stunden benötigt wurden.

Abbildung:16



Der Thermostat war in der Zwischenzeit auf die Hydrier-temperatur eingestellt worden ($20 - 26^{\circ} \text{C}$). Erst wenn die Temperatur des Wasserbades, in welches der Hydrierkolben eintauchte, und die Temperatur der Luft gleiche Werte erreicht hatten, wurde mit der eigentlichen Hydrierung begonnen. Der Miniskus des Niveaugefäßes wurde mit dem in der Mikrobürette auf Gleichstand gebracht und der Stand der Sperrflüssigkeit (mit wasserfreiem Natriumsulfat gesättigte, konzentrierte Schwefelsäure) ²⁹⁾ auf 0,02 ml genau abgelesen. Durch Drehen der Substanzbirne oder durch Schwenken des Hydrierkolbens wurde die Substanz in den Kolben überführt. Die flüssige Ölsäure befand sich in einem kleinen Porzellanschiffchen in der Substanzbirne. Anfangs wurde alle fünf Minuten, später dann in größeren Abständen der Wasserstoffverbrauch ermittelt. Zu jeder Ablesung wurde der Luftdruck in mm Hg-Säule notiert. Es mußte sehr sorgfältig auf gleiche Luft- und Wassertemperaturen bei der Ablesung geachtet werden, um keine falschen Werte zu erhalten.

Die Verbindungsleitungen der Apparatur bestanden aus dickwandigen Kapillarröhrchen mit 1 mm innerem Durchmesser. Die Glasverbindungen wurden mittels passender PVC-Schläuche hergestellt. Die Schliffe und Hähne wurden mit Lithelen-Hochvakuumfett der Firma Leybold eingefettet.

29) H. Kienitz, Houben-Weyl Methoden der Org. Chem. 1/2 213
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

Die abgelesenen Werte wurden, falls die Luftdruckwerte nicht zu sehr schwankten, (± 2 mm Hg-Säule sind noch zu vertreten), direkt in ein Diagramm eingezeichnet und der Wasserstoffverbrauch abgelesen. Da nicht immer bei gleicher Temperatur gearbeitet werden konnte, mußten die Werte auf 0°C und 760 mm Hg-Säule nach der Formel ³⁰⁾ $V_0 = \frac{V}{1+\beta t} \cdot \frac{P}{760}$ umgerechnet werden.

V = abgelesenes Volumen

$\beta = 0,00367 \text{ grad}^{-1}$

p = abgelesener Barometerdruck

t = Temperatur

7. Gehaltsbestimmungen der PHTP-Fettsäure-Addukte durch wasserfreie Titrationen

Es wurden jeweils 500 mg eines Adduktes aus Perhydrotriphenylen und der entsprechenden Mono- und Dicarbonsäure hergestellt.

Zur Titration wurden pro Bestimmung etwa 100 mg Addukt verwandt.

Das genau eingewogene Addukt versetzte man mit 100 ml Äthylmethylketon und rührte diese Mischung mit Hilfe eines Magnetrührers so lange bis alles gelöst war. Erst dann wurden 50 ml Methanol hinzugefügt. Eine Einstabkette, bestehend aus einer Glas- und einer Kalomelelektrode (1N KCl Lösung), die vorher gut getrocknet worden war, wurde in die Lösung getaucht. Titriert wurde aus einer 10 ml Mikrobürette mit 0,1N Tetra-n-butylammoniumhydroxid-

30) F. Kohlrausch, Prakt. Physik, Tafeln Bd. 3 S. 38
22. Aufl. Verlag B. G. Teubner, Stuttgart (1968)

Lösung (E. Merck AG., Darmstadt). Als Potentiometer wurde das pH-Meter der Firma U. Knick, Berlin, verwandt.

Von den für die Neutralisation der Säuren verbrauchten ml 0,1 N Tetra-n-butylammoniumhydroxidlösungen wurde der vorher ermittelte Wert für die Neutralisation des Methanols abgezogen.

8. Trennung von Substanzgemischen

a) Trennung eines Gemisches aus p-Hydroxybenzoesäure und Zimtsäure

Aus 200 mg p-Hydrobenzoesäure, 200 mg Zimtsäure und 2,00 g Perhydrotriphenylen in 10 ml Äthylmethylketon wurde ein Addukt hergestellt.

Ausbeute: 2,00 g, Fp: 143 - 144° C

Das Addukt wurde über eine Säule mit 20 g Kieselgel chromatographiert. Mit 700 ml Petroläther wurden 1,95 g Perhydrotriphenylen eluiert. Mit 500 ml Äther konnten 140 mg Zimtsäure zurückgewonnen werden. Das Filtrat des Adduktes enthielt nach Eindampfen des Lösungsmittels 0,40 g Rückstand. Dieser wurde erneut mit 2,00 g Perhydrotriphenylen und 10 ml Äthylmethylketon versetzt. Es ergaben sich 2,05 g Addukt.
Fp: 138 - 141° C.

Diese 2,05 g wurden wieder an 20 g Kieselgel chromatographiert. Mit Petroläther erhielt man 2,01 g Perhydrotriphenylen und mit reinem Äther konnten 40 mg Zimtsäure eluiert werden. Die Reinheit der Zimtsäure wurde dünnschichtchromatographisch (Laufmittel Äther) und UV-spektroskopisch überprüft.

Bilanz	PHTP	Zimtsäure
eingesetzt:	4,00 g	200 mg
zurückgewonnen:	1,95 g	140 mg
	<u>+ 2,01 g</u>	<u>+ 40 mg</u>
	3,96 g	180 mg
Verlust:	0,04 g	20 mg

b) Trennung eines Gemisches aus 3-Methoxyzimtsäure und 4-Methoxyzimtsäure

Aus je 200 mg der beiden Säuren, 2,00 g Perhydrotriphenylen und 12 ml Äthylmethylketon wurde ein Addukt hergestellt.

Ausbeute: 2,10 g Addukt, Fp: 159° C.

Die Säulenchromatographie mit 20 g Kieselgel ergab:

mit Petroläther 1,94 g Perhydrotriphenylen

und mit Äther 130 mg 4-Methoxyzimtsäure

Mit den 0,30 g des Filtrats, 2,00 g Perhydrotriphenylen und 10 ml Äthylmethylketon konnten 2,00 g Addukt erhalten werden. Fp: 147 - 149° C.

Die Säulenchromatographie erbrachte 1,90 Perhydrotriphenylen und 30 mg 4-Methoxyzimtsäure.

Bilanz	PHTP	4-Methoxyzimtsäure
eingesetzt:	4,00 g	200 mg
zurückgewonnen:	1,94 g	130 mg
	<u>+ 1,90 g</u>	<u>+ 30 mg</u>
	3,84 g	160 mg
Verlust:	0,16 g	40 mg

c) Trennung eines Gemisches aus Hydrozimt- und Zimtsäure

Eingesetzt wurden: je 400 mg Säuren, 2,00 g Perhydrotriphenylen und 18 ml Äthylmethylketon.

Ausbeute: 2,08 g Addukt, Fp: 143° C.

Die Säulenchromatographie mit 20 g Kieselgel ergab:

mit Petroläther 1,92 g Perhydrotriphenylen

und mit Äther 160 mg reine Zimtsäure

Identitätsprüfung erfolgte dünnschichtchromatographisch.

(Laufmittel Äther)

Im Filtrat befanden sich noch 650 mg Substanz, die mit 2,00 g

Perhydrotriphenylen in 14 ml Äthylmethylketon 1,90 g

Addukt vom Schmelzpunkt $135 - 137^{\circ}$ C ergaben.

Durch Säulenchromatographie konnten nochmal 100 mg reine

Zimtsäure erhalten werden.

Das aus dem Filtrat zum dritten Mal hergestellte Addukt

wies einen Schmelzpunkt von $129 - 134^{\circ}$ C auf und enthielt

schon geringe Mengen Hydrozimtsäure, die dünnschicht-

chromatographisch nachgewiesen werden konnten. Das Addukt

wurde nicht mehr chromatographiert.

9. Bestimmung der Brechungsindizes eines Perhydrotriphenylen-Benzoessäure-Einschlusses

Die Brechungsindizes wurden in einem Refraktometer der Firma Zeiss gemessen.

Grundsätzlich wurde so verfahren, daß eine Meßreihe von

15° C bis 45° C - also mit steigender Temperatur - durch-

geführt wurde. Zur Kontrolle wurde dann eine zweite Meßreihe

bei fallenden Temperaturen durchgeführt. Es ergaben sich in

keinem Falle Abweichungen, die über das normale Maß hinaus-

gingen. Wenn sich Kristalle abgeschieden hatten, wurde sowohl

die überstehende klare Lösung als auch ein Gemisch aus

Lösungsmittel und Kristallen gemessen. Auch hier ergaben sich keine über das übliche Maß hinausgehenden Abweichungen. Bei den Versuchen 9b und 9d wurde bei konstanten Temperaturen während jeder Messung eine dreißigminütige Wartezeit eingehalten.

Tabelle 14 Brechungsindizes des Äthylmethylketons bei verschiedenen Temperaturen (Gerade I) und von einem Gemisch aus 29,6 PHTP in 10 ml Äthylmethylketon (Gerade II)

Temperatur	Äthylmethylketon Brechungsindex	PHTP in Äthylmethylketon Brechungsindex
15° C	1,3812	1,3816
	1,3810	1,3818
20° C	1,3788	1,3791
	1,3788	1,3794
25° C	1,3762	1,3770
	1,3764	1,3771
30° C	1,3737	1,3742
	1,3738	1,3742
35° C	1,3714	1,3722
	1,3712	1,3721
40° C	1,3690	1,3697
	1,3690	1,3697
45° C	1,3662	1,3676
	1,3660	1,3676

Tabelle 15 Brechungsindizes eines PHTP-Benzoesäure-Einschlusses (Gerade III) 197,7 mg Addukt in 10 ml Äthylmethylketon

Temperatur	Brechungsindex	Bemerkungen
15° C	1,3826	
	1,3828	
20° C	1,3804	
	1,3805	
25° C	1,3785	
	1,3786	

Tabelle 15 (Fortsetzung)

Temperatur	Brechungsindex	Bemerkungen
30° C	1,3769 1,3769	
35° C	1,3750 1,3748	
40° C	1,3722 1,3727	Lösung trübe, große Kristalle gelöst.
45° C	1,3700 1,3700	Lösung völlig klar

Tabelle 16 Brechungsindizes von 25,30 mg PHTP in 10 ml Äthyl-
methylketon (Gerade IV), Brechungsindizes von
362,6 mg in 10 ml Äthylmethylketon (Gerade VI)

Temperatur	PHTP in Äthylmethylketon Brechungsindex	Benzoessäure in Äthylmethylketon Brechungsindex
15° C	1,3828 1,3824	1,3872 1,3868
20° C	1,3802 1,3808	1,3853 1,3850
25° C	1,3787 1,3787	1,3830 1,3830
30° C	1,3768 1,3770	1,3809 1,3807
35° C	1,3748 1,3748	1,3789 1,3790
40° C	1,3728 1,3728	1,3765 1,3762
45° C	1,3708 1,3708	1,3743 1,3744

Tabelle 17 Brechungsindizes eines Gemisches aus 311,8 mg PHTP,
92,7 mg Benzoessäure in 10 ml Äthylmethylketon
(Gerade V)

Die Substanzen löste man bei etwa 70° C im Wasserbad und ließ sie im Thermostaten auf 45° C erkalten.

Temperatur	Brechungsindex	Bemerkungen
45° C	1,3733 1,3733	klare Lösung

Tabelle 17 (Fortsetzung)

Temperatur	Brechungsindex	Bemerkungen
40° C	1,3750	Einschluß beginnt auszuflocken. Zwischen jeder Messung 30 Min. gewartet. —
	1,3750	
	1,3750	
35° C	1,3768	Einschluß setzt sich am Boden ab. Zwischen jeder Messung 30 Min. gewartet
	1,3769	
	1,3768	
30° C	1,3788	Gemisch klare Lösung
	1,3787	
25° C	1,3804	klare Lösung Gemisch
	1,3806	
20° C	1,3824	Gemisch klare Lösung
	1,3824	
15° C	1,3842	Gemisch klare Lösung
	1,3842	

10. Dissolution Test nach Levy 26)

a) Unter pH-Bedingungen des Magens

In einem 600 ml Becherglas wurden 350 ml 0,1 N Salzsäure (pH 1,0) und 200 mg Tween 80 gegeben. Es wurde mit einem dreiflügeligen Rührer mit einer Geschwindigkeit von 60 U/Min. gerührt. Die Temperatur betrug 37° C (Körpertemperatur). Nachdem der Temperatúrausgleich eingetreten war, gab man zum Zeitpunkt 0:1,00 g eines PHTP-Benzoesäure-Adduktes (Fp: 136° C; Gehalt an Benzoessäure 12,2 %) hinzu. Mit einer 5 ml Pipette, der eine kleine Glasfritze vorgesetzt worden war, wurden während der ersten halben Stunde alle fünf Minuten und danach halbstündlich Proben entnommen. Die Extinktion der freigesetzten Benzoessäure wurde im Spektralphotometer PM QII der Firma Zeiss bei 274 nm direkt gemessen. Mittels einer Eichgeraden wurden die Benzoessäuregehalte ermittelt. Nach 25 Minuten waren 4,3 mg Benzoessäure freigesetzt worden. Diese Menge stieg

nur noch geringfügig an, so daß nach 180 Minuten der Versuch bei einem Benzoessäuregehalt von 4,7 mg beendet werden konnte.

b) Unter pH-Bedingungen des Darmtraktes

Die Versuchsanordnung blieb die gleiche wie unter a) beschrieben. An Stelle der 0,1 N HCl wurden jetzt 350 ml Phosphatpuffer ³¹⁾ (pH 7,5) als biologische Flüssigkeit verwendet. Die Benzoessäuregehalte der Addukte wurden jeweils vor Versuchsbeginn und nach Beendigung der Versuche aus den eingesetzten Einschlüssen bestimmt, um die Ausscheidungsrate zu überprüfen. Die maximal freigesetzte Menge an Benzoessäure war auch unter diesen Bedingungen nach 30 Minuten erreicht und wurde zu 5,5 mg ermittelt.

31) H. M. Rauen, Biochemisches Taschenbuch, 2. Aufl., 2. Teil, 92/93, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)

11. Anhang

Substanzen, die sich nicht in Perhydrotriphenylen einschließen ließen.

Acetaldehyd	Ameisensäuremethylester
Acetamid	Ameisensäurepropylester
Acetanhydrid	p-Aminobenzaldehyd
Acetanilid	p-Aminobenzophenon
Acetessigsäureäthylester	p-Aminobenzylalkohol
Acetessigsäuremethylester	p-Aminodiphenylamin
Acetol	p-Aminodiphenylmethan
Aceton	p-Aminophenol
Acetonitril	o-Aminopyridin
Acetonylaceton	p-Aminopyridin
Acetophenon	α -Aminovaleriansäure
Acet-o-toluidid	o-Aminozimtsäure
Acet-p-toluidid	p-Aminozimtsäure
Acetylaceton	n-Amylalkohol
Acetylharnstoff	tert-Amylalkohol
Acrylsäure	n-Amylamin
Acrylsäureäthylester	n-Amylchlorid
Acrylsäurebutylester	Angelicasäure
Acrylsäuremethylester	Anilin
Adipinsäurediäthylester	Anilinhydrochlorid
Äthyläthanolamin	m-Anilinsulfonsäure
Äthylalkohol	p-Anilinsulfonsäure
Äthylamin	m-Anisidin
Äthylanilin ortho u. para	p-Anisidin
Äthylbenzyläther	Anisol
Äthylbromid	Anthracen
Äthylbromhydrin	Anthron
Äthylpropylketon	Azobenzol
Allylalkohol	p,p'-Azotoluol
Allylbromid	Barbitursäure
Ameisensäure	Benzalaceton
Ameisensäureäthylester	Benzalacetophenon

Benzalanilin	2-Bromoctadecansäure
Benzalbromid	p-Bromphenol
Benzalchlorid	p-Bromtoluol
Benzaldehyd	2-Bromundecansäure
Benzalmalonsäure	Butandiol-(1.4)
Benzalmalonsäurediäthylester	Buttersäure
Benzamid	Buttersäuremethylester
Benzanilid	n-Butylalkohol
Benzidin	tert.-Butylalkohol
Benzil	Butylamin
Benzilsäure	n-Butylbromid
Benzoessäureäthylester	Butyraldehyd
Benzoessäurebenzylester	Capronaldehyd
Benzoessäuremethylester	o-Chinon
Benzoin	p-Chinon
Benzolsulfonamid	Chloraceton
Benzolsulfanilid	o-Chloranilin
Benzolsulfonsäure	p-Chloranilin
Benzophenon	Chlorbenzol
Benzoylaceton	α -Chlorstyrol
p-Benzoylbenzoessäure	Crotonaldehyd
Benzylalkohol	Crotonsäure
Benzylamin	Crotonsäureäthylester
p-Benzylbenzoessäure	Crotonsäuremethylester
Benzylbromid	Cycloheptan
Benzylchlorid	Cycloheptanon
Bernsteinsäure	Cyclohexadien-(1.3)
Bernsteinsäurediäthylester	Cyclohexanol
Bernsteinsäuredimethylester	Cyclohexanon
Brenztraubensäure	Cyclopentan
Brenztraubensäureäthylester	Cyclopentadien
Brenztraubensäuremethylester	Dekalin(cis)
Bromaceton	Dekalin(trans)
o-Brombenzoessäure	Desoxybenzoin
p-Brombenzoessäure	Diäthylketon
Brombenzol	Dibenzyl

Dibenzyläther	Isobuttersäure
Dibenzylketon	Isobuttersäure-n-propylester
Dichlorbutan-(1.4)	o-Kresol
Dimethylmalonsäure	p-Kresol
Dimethylmalonsäurediäthylester	Lävulinsäure
2.4-Dimethylphenol	Maleinsäure
2.4-Dimethylpyridin	Maleinsäurediäthylester
2.4-Dimethylpyrrol	Malonsäure
2.5-Dimethylpyrrol	Malonsäurediäthylester
o-Dinitrobenzol	Mandelsäure (Racemat)
p-Dinitrobenzol	Mesaconsäure
Diphenyl	Mesityloxyd
α . β -Diphenyläthan	p-Methoxyacetophenon
Diphenylmethan	p-Methoxybenzalaceton
n-Dipropyläther	p-Methoxybenzoesäure
n-Dipropylcarbinol	p-Methoxybenzoesäureäthylester
n-Dipropylketon	p-Methoxybenzylalkohol
Essigsäure	Methylbutylketon
Essigsäureäthylester	cis-trans, 3-Methylheptadien-(1.5)
Essigsäurebenzylester	2-Methylnaphthalin
Essigsäure-n-butylester	2-Äthylnaphthalin
Essigsäuremethylester	Milchsäure (Racemat)
Fumarsäure	Milchsäureäthylester
Fumarsäurediäthylester	Naphthalin
Fumarsäuredimethylester	α -Naphthol
Gärungsamylalkohol	β -Naphthol
Glycerin	o-Nitroanilin
Glykol	p-Nitroanilin
Hexachloräthan	p-Nitroanisol
Hexachlorbenzol	o-Nitrobenzaldehyd
n-Hexan	p-Nitrobenzaldehyd
n-Hexylalkohol	p-Nitrobenzoesäure
n-Hexylamin	p-Nitrobenzol
n-Hexylchlorid	Nitronaphthalin-(1)
Hippursäure	Nitronaphthalin-(2)
Isatin	p-Nitrophenol

p-Nitrotoluol	Propenylbenzol
o-Nitrozimtsäure	sec.-Butylbenzol
Oxalsäure	tert.-Butylbenzol
Oxalsäurediäthylester	p-Propenylphenol
Oxalsäuredibutylester	Propiolaldehyd
Oxalsäuredimethylester	Propiolsäure
m-Hydroxybenzoesäure	Propionaldehyd
p-Hydroxybenzoesäure	Propionitril
p-Hydroxybenzoesäureäthylester	Propionsäure
p-Hydroxybenzophenon	Propionsäureäthylester
p-Hydroxybenzylalkohol	Propionsäuremethylester
o-Hydroxyzimtsäure	Propionsäurepropylester
p-Hydroxyzimtsäure	Propiophenon
p-Hydroxyhydrozimtsäure	Propylalkohol
Phenetol	Propylamin
Phenol	Propylbromid
Phenylacetaldehyd	Pyridin
α -Phenyläthylalkohol	Pyridincarbonsäure-(4)
β -Phenyläthylalkohol	Pyrogallol
Phenylbenzylcarbinol	Pyrogalloltriacetat
p-Phenylendiamin	Pyrrol
Phenylelessigsäure	Pyrrolidin
trans, α -Phenylzimtsäure	Resorcin
Phloroglucin	Salicylaldehyd
o-Phthalaldehyd	Salicylaldehydäthyläther
o-Phthalsäure	Salicylaldehydmethyläther
Phthalimid	Salicylsäure
o-Phthalsäurediäthylester	Salicylsäureäthylester
Pimelinsäurediäthylester	Salicylsäuremethylester
Pinakolin	cis-Stilben
Piperidin	Styrol
Propan	Styrol dibromid
Propargylalkohol	Succinamid
p-Propenylanisol	Succinamidsäure

Terephthalaldehyd	m-Toluylsäureäthylester
Terephthalaldehydsäure	Trinitrobenzol-(1.2.3)
Terephthalsäure	Trinitrobenzol-(1.2.4)
Terephthalsäuredimethylester	Trinitrobenzol-(1.3.5)
Tetrachlorkohlenstoff	Valeraldehyd
Thioharnstoff	n-Valeriansäure
o-Thiokresol	n-Valeriansäureäthylester
p-Thiokresol	n-Valeriansäuremethylester
Thiophen	Valeronitril
Thiophenol	Vanillin
Tolan	Veratrol
o-Toluidin	Vinyllessigsäure
m-Toluidin	Weinsäure (Racemat)
p-Toluidin	Weinsäurediäthylester
p-Toluolsulfonsäure	Weinsäuredimethylester
p-Toluolsulfonsäureäthylester	Vitamin A-Acetat
p-Toluolsulfonsäuremethylester	o-Xylol
o-Toluylaldehyd	m-Xylol
m-Toluylaldehyd	p-Xylol
p-Toluylaldehyd	Zimtaldehyd
o-Toluylsäure	trans-Zimtsäureäthylester
m-Toluylsäure	trans-Zimtsäuremethylester

XVII. Literaturverzeichnis

- 1) F. Bengen, Z. angew. Chem. 63 207 (1951)
- 2) B. Angla, Comp.rend. hebdom. Séances Acad. Sci.
224, 402 (1947)
- 3) W. Schlenk jr., Fortschr. chem. Forsch. 2 92 (1951)
- 4) F. Cramer, Einschlußverbindungen, Springer Verlag,
Berlin - Göttingen - Heidelberg (1954)
- 5) G. Gawalek, Einschlußverbindungen, VEB Deutscher
Verlag der Wissenschaften Berlin (1969)
- 6) M. Farina, Tetrahedron Letters 2097 (1963)
- 7) G. Allegra, M. Farina, A. Immirzi, A. Colombo,
U. Rossi, R. Broggi, G. Natta, J. chem.
Soc. (B) 1020 (1967)
- 8) C. Mannich, Chem. Ber. 40 153 (1907)
- 9) W. Reppe, Liebigs Ann. Chem. 596 134 (1955)
- 10) M. Farina, G. Allegra and G. Natta, J. Amer. Chem.
Soc. 86 516 (1964)
- 11) A. Kofler, Phys. Chem. (A) 187 363 (1941)
- 12) H. Rheinboldt, K. Hennig u. M. Kircheisen, J. pr. Chem.
111 242 (1925)
- 13) W. Kern und H. Willersinn, Angew. Chem. 67 573
(1955)
- 14) A. Rieche, Angew. Chem. 50 520 (1937)
- 15) R. Schöllner und R. Herzsich, Fette, Seifen, Anstrich-
mittel 68 469 (1966)
- 16) W. Schlenk jr., Liebigs Ann. Chem. 565 204 (1949)

- 17) F. Bengen, D.P. 869070 vom 18.3.1940, ausg. 2.3.1953
- 18) F. Bengen, und W. Schlenk jr., D.P. 875658 vom
5.12.1940, ausg. 4.5.1953
- 19) W. Schlenk jr., D.P. 862009 vom 3.4.1944, ausg. 8.1.1953
- 20) W. Schlenk jr., D.P. 859891 vom 18.7.1950, ausg. 18.12.52
- 21) H. Sobotke und A. Goldberg, Biochem. J. 26 905 (1932)
- 22) W. Schlenk jr., Liebigs Ann. Chem. 573 142 (1951)
- 23) R. Rigamonti, M. Panetti, Atti Accad. Sci. Torino,
Cl. sci. fisiche, mat. natur 92 273
(1957-58)
- 24) R. Sandmann, Dissertation FU Berlin (1970)
- 25) I. Weyermann, Dissertation FU Berlin (1971)
- 26) G. Levy, L. E. Hollister, J. pharm. Sci. 53 1446
(1964)
- G. Levy, B. A. Hayes, New England J. Med. 262
1053 (1960)
- 27) W. Broser und W. Lautsch, Z. Naturforschung
8b 711 (1953)
- 28) F. Cramer, Naturwissenschaften 38 188 (1951)
- 29) H. Kienitz, Houben-Weyl, Methoden der Org. Chem. 1/2
213 Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)
- 30) F. Kohlrausch, Prakt. Physik, Tafeln Bd. 3 S. 38
22. Aufl. Verlag B. G. Teubner, Stuttgart
(1968)
- 31) H. M. Rauen, Biochemisches Taschenbuch, 2. Aufl.,
2. Teil, 92/93, Springer Verlag, Berlin -
Göttingen - Heidelberg (1964)

Lebenslauf

Am 9. März 1940 wurde ich als Sohn des Landwirts August Oppermann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Brandes, in Hildesheim geboren.

Vom Frühjahr 1946 bis 1956 besuchte ich die Grundschule in Kemme, die Scharnhorst- und die Michelsenschule in Hildesheim und wurde nach der mittleren Reife zum Landwirt ausgebildet.

Von 1959 bis 1962 besuchte ich wieder die Michelsenschule, bestand 1960 die Prüfung als staatlich geprüfter Landwirt und am 15.3.1962 das Abitur.

Ab Sommersemester 1962 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Technischen Universität Berlin und legte nach elf Semestern die Hauptdiplomprüfung im November 1967 ab. Anschließend schrieb ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann meine Diplomarbeit.

Vom Oktober 1969 bis Mai 1972 arbeitete ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. V.-H. Frömming am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität an der vorliegenden Dissertation.

Am 4. November 1966 heiratete ich Sabine Leutke.

Druck: OMNIA-ORGANISATIONS GmbH
1 Berlin 12-Knesebeckstraße 30/Tel. 881 63 00

